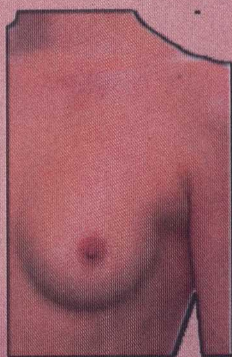
Ion Mereuță
Ştefan Gațcan

Mastopatiile difuze



Chişinău, 2012

-te şi fii sănătoasă!

GHID DE AUTOEXAMINAREA A SÎNULUI

Recomandările medicului specialist:

Autoexaminarea se va realiza în fiecare lună în perioada ziua a 6-a ziua a 12-a a ciclului menstrual



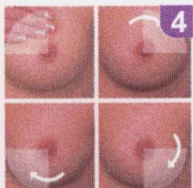
1) În faţa oglinzii se urmăreşte forma sînului şi aspectul tegumentului şi al mamelonului.



2) Cu braţele ridicate se examinează sînul privindu-l din faţă şi apoi din părţile laterale.



3) Din poziţia stînd în picioare se apasă pe sîn cu cele 3 degete medii ale mîinii.



4) Se începe cu cadranul supero-extern unde tegumentul este de obicei mai fin şi se continuă în sensul acelor de ceas.



5) Se face presiune asupra mamelonului folosind degetul mare şi arătătorul şi se urmăreşte apariţia vreunei secreţii.



6) Se continuă examinarea din poziţia culcat pe spate, urmărind fiecare cadran în parte.



7) În regiunea axilei se palpează cu degetele medii ale mîinii ganglionii limfatici.

În timpul autoexaminării sînilor trebuie observată orice modificare, ca de exemplu:

- **Zonele întărite ale sînului**
- Tegumentul retractat sau edematiat
- Hiperemia, inflamaţia
- Prezenţa secreţiei de la nivelul mameloanelor

Dacă se remarcă cel puţin unul din aceste semne enumerate sau se constată alte modificări, este necesar de consultat neapărat medicul.

De retinut: autoexaminarea se realizeaza cu scopul de a urmari personal sanatatea sinilor si NU pentru a descoperi o anumita boala.

USMF „Nicolae Testemiţanu" din Republica Moldova
Catedra Hematologie şi Oncologie

Ion MEREUŢĂ
Ştefan GAŢCAN

MASTOPATIILE DIFUZE

Chişinău – 2012

CZU: 618.19
M 59

Autori:
Mereuţă Ion, medic şi jurist, d.h.m., profesor universitar, Director al Clinicii Oncologie Generală, Catedra Oncologie a USMF „Nicolae Testemiţanu", IMSP IOM, Academician al AN din Rusia şi AŞI România
Gaţcan Ştefan, d.i.m., conf. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu", Director CM „EXTRAMED"

Recenzenţi:
Pihut Petru, d.h.m., prof. cercetător IMSP IOM, Laboratorul Mamolofgie
Ciobanu Victor, d.i.m., conf. univ., USMF „Nicolae Testemiţanu", Catedra Obstetrică şi Ginecologie
Putîrschi Leonid, prof. univ., Director al Clinicii Mamologie ICSO, Minsk, Belarusi

Descrierea CIP a Camerei Naţionale a Cărţii

Mereuta, Ion
Mastopatiile difuze / Ion Mereuta, Stefan Gatcan. – Ch. : Print-Caro, 2012. – 151 p.
Bibliogr.: p. 138-145 (92 tit.). – 100 ex.
ISBN 978-9975-56-038-2.
618.19

ISBN 978-9975-56-038-2.

CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR

GM – glanda mamară
HDGM – stadiile dishormonale ale glandelor mamare
FA – fibroadenom
CGM – cancerul glandei mamare
MFC – maladia fibrochistică
RE – receptori de estrogeni
RP – receptori de progesteron
FSH – hormonul foliculiu stimulator
GL – ganglionii limfatici
GH – hormoni hipofizari
GABA – acid gama aminobutiric
DKP – dicetopiperazin histidic prolina
GAP – gonodotropin-relesing-hormone peptid
PRF – prolactin relizing factor
TRH – thyrotropin reling hormone
VIP – vazoactiv intestinal peptid
T1, T3, T4 – hormonii glandei tiroide
PRL – receptorii hormonilor lactogeni
TGF, TGF-alfa, EGF, bFGF – factori de creştere
MDGI – inhibitori de creştere mamară
IGFI/II – factori de creştere de tip insulimic
EGF – factor de creştere epidermic
IgC, IgE, IgM – imunoglobuline
PMB – patologia mamară benignă
TR – FiA - enterolactone

PREFAȚĂ

Glanda mamară este o parte componentă a sistemului reproductiv. Țesutul mamar este o țintă pentru hormonii din organismul feminin. În aşa fel, sînul este cel mai neliniştit organ din corpul femeii din punct de vedere oncologic, al proliferărilor țesutului glandular şi a altor țesuturi.

În procesul ciclului menstrual are loc o evoluție proliferativă. Experții OMS au stabilit prin termenul *mastopatie* – displazia glandelor mamare, maladia fibrochistică, un spectru larg de patologii care decurg cu proliferări şi regresii ale țesuturilor mamare cu o corelare normală a componentelor epitelial şi conjunctiv. Termenul mastopatie este un termen integral, care nu în întregime descrie etiopatogeneza proceselor ce se petrec în țesutul glandei mamare. Cercetătorii şcolii ruseşti folosesc paralel cu termenul mastopatie, termenul fibroadenomatoză. Acest termen include în sine procesele etiopatogenetice ce au loc în țesutul glandular al sînului – fibroza, adenoza, scleroză pe fondalul de dereglări hormonale.

Pentru prima dată maladia fibrochistică a glandelor mamare a fost descrisă de Cooper, în 1829, pe baza a 12 cazuri, clasificîndu-le în: chisturi displastice, echinococite, papilare, „mastita intracavitară". În 1840, R. Brodi a denumit această maladie „tumoare chistică-seroasă a glandelor mamare". În anul 1883, R. Rechus a descris clinica şi schimbările patomorfologice ale mastopatiei. O perioadă îndelungată mastopatia în literatură se întîlneşte sub denumirea de maladia Rechus. În anul 1882, Schimmelbusch a propus termenul „adenom chistes", iar Bloodgood a clasificat maladia în 3 forme – adenomatoasă, ectatică şi adenochistică, subliniind că ultima este precancer.

Actualmente, este cunoscut că procesele în glandele mamare pot fi – neproliferative – chisturi, modificări papilare şi apocrine, calcificate epiteliale, hiperplazii minime şi chiar fibroadenomul. În aceste cazuri riscul dezvoltării carcinomului este minimal, procese proliferative fără atipie – papiloame intradusctale, adenoză, scleroză şi hiperplazii atipice – lobulare şi ductale.

Pînă în prezent o terminologie comună a mastopatiilor şi chiar a utilizării termenilor ce determină aceste procese nu există.

În literatura de specialitate se folosesc diferiţi termeni – mastopatia, maladia fibro-chistică, fibroadenomatoza, hiperplazia dishormonală a glandelor mamare etc.

În practica medicală se folosesc mai multe clasificări, inclusiv morfologice sau radiologice. Este cunoscută clasificarea Rojcov, 1983:

1. Forma fibro-chistică difuză

- mastopatie difuză cu preponderenţă chistică
- mastopatie difuză cu preponderenţă fibroasă
- mastopatie difuză cu preponderenţă glandulară
- mastopatii mixte
- adenoză sclerozantă

2. Forma nodulară a mastopatiilor fibro-chistice

Clinicienii atrag o atenţie deosebită mastopatiilor, pentru că este o maladie cu o incidenţă crescută la femeile în perioada fertilă şi pentru profilaxia cancerului mamar. Dimorschi L. (1980), Pihut P. (1993) au demonstrat că formele nodule ale mastopatiilor fără proliferare induc un risc de dezvoltare a carcinomului egal cu 5, iar cele cu procese proliferative cu 30. Vigilenţa medicilor este argumentată şi de poziţiile lui Cahaldin, care sublinia că carcinomul mamar se poate dezvolta din orice tumoare benignă, şi că procesele benigne pot fi o fază a procesului tumoral malign, lucru confirmat şi de Sabad.

Într-adevăr, procesele care au loc în glanda mamară sunt consecinţe, cauza fiind – dereglările hormonale. În fiecare caz trebuie evidenţiată veriga principală a etiopatogenezei. În această lucrare am încercat să aducem şi o clasificare a etiopatogenetică a mastopatiilor.

Autorii

Capitolul 1.
Aspecte anatomice şi fiziologice ale glandelor mamare

1.1. Dezvoltarea şi aspecte anatomice ale glandei mamare

Glanda mamară este un organ foarte adecvat studiului acestui subiect. Cu toate că creşterea celulară se asociază stadiilor precoce ale dezvoltării embrionului, fătului, nou-născutului, ţesuturile glandei mamare diferă de majoritatea ţesuturilor şi organelor, creşterea lor survine la maturitate cînd glanda îşi exercită funcţia fiziologică – lactaţia).

Dezvoltarea glandelor mamare începe în cursul vieţii embrionare. Mugurii mamari derivă din ectoderm şi constitue o reţea de canale puţin dezvoltate. Pînă la pubertate se dezvoltă în acelaşi ritm cu alte organe, fără un control hormonal particular.

La pubertate, sub influenţa steroizilor ovarieni, corticoizilor, PRL şi GH, reţeaua de canale se ramifică şi la extremităţile lor apar muguri formaţi din celule epiteliale.

Celulele epiteliale secretorii sunt localizate la extremitatea canalelor si sunt organizate în alveole. Ele apar numai în cursul sarcinii. Această arhitectură permite celulelor secretorii, dispuse pe un singur strat, să fie foarte eficiente în a prelua din circulaţie elementele precursoare laptelui, a le transforma şi a deversa secreţia lactată în lumenul alveolei.

Laptele este stocat în alveole şi canalele galactofore şi ejectat sub influenţa presiunii create de celulele mio-epiteliale ce înconjoară alveola. La sfîrşitul sarcinii alveolele sunt formate aproape în totalitate.

După încetarea lactaţiei, ţesutul epitelial secretor dispare. Persistă o reţea de canale asemănătoare celor ce precedau prima sarcină. Sînul îşi

reia forma și dimensiunile anterioare, în repaus, glanda este formată din țesutur adipos și conjunctiv.

Dezvoltarea glandei mamare se desfășoară în diferite perioade.

În *perioada embrio-fetală* primul semn al dezvoltării glandei mamare este îngroșarea liniara a ectodermului pe linia mamară. Acest mugur apare în intervalul săptămînilor 4-6. Linia mamară se întinde de la rădăcina membrului superior la cea a membrului inferior. Ea regresează rapid, proces ce exceptează zona toracică.

La nivelul toracelui bandeleta se dezvoltă în direcția formării crestei mamare. Regresia incompletă a celorlalte segmente sau dispersia bandeletei galactice primitive vor conduce la constituirea țesuturilor mamare accesorii.

În săptămînile 7-8 se produce o îngroșare a schiței mamare urmată de o invaginare în mezenchimul peretelui toracic și de o creștere tridimensională. Invazia mezenchimului continuă în intervalul 10-14 săptămîni.

Între săptămînile 12 și 16, celulele mezenchimale se diferențiază în celule musculare mamelonare si areolare. La 16 săptămîni, se dezvoltă muguri epiteliali ce se ramifică pentru a forma 15-25 cordoane epiteliale (stadiul ramificațiilor) care reprezintă viitoarele alveole secretoare.

Schița mamară secundară presupune dezvoltarea altor elemente: glande sebacee, foliculi piloși și, în special, glande sudoripare. Filogenetic, se consideră că parenchimul sînului se dezvoltă pornind de la țesutul glandular sudoripar. Concomitent se dezvoltă glande apocrine speciale care vor forma tuberculii Montgomery. Dezvoltarea elementelor descrise este independentă de influențe hormonale.

În intervalul săptămînilor 20-32, hormonii steroizi placentari, pătrunși în circulația fetală, induc un proces de canalizare a ramificațiilor de țesut epitelial (stadiul de canalizare), în apropierea termenului sunt formate 15-25 canale mamare.

Între săptămînile 32-40 se realizează diferențierea parenchimului cu dezvoltarea structurilor lobulo-alveolare (stadiul de vezicule terminale). Țesutul mamar înregistrează o creștere în volum, complexul areolo-mamelonar este dezvoltat și pigmentat, glanda mamară are capacități secretorii.

La naștere, structurile mamare sunt rudimentare. După o ușoară activitate secretorie, secreție de colostru în zilele 4-7, glanda mamară

intră într-o perioadă „de linişte" în care creşterea este izometrică. Canalele cresc proporţional cu restul corpului. Nu există diferenţe histologice şi funcţionale între cele două sexe.

Această perioadă de stagnare este controlată printr-un mecanism de feed-back negativ predominant la nivelul axei hipotalamo-hipofizo-ovariene.

Debutul dezvoltării pubertare se face sub influenţa hormonilor hipotalamici gonadotropin-releasing deversaţi în sistemul venos portal hipotalamo-hipofizar. Mecanismul iniţial, responsabil de iniţierea pubertăţii, este insuficient cunoscut. La debutul acestei perioade, sensibilitatea hipotalamusului la acţiunea steroizilor gonadali (E_2) diminua, antrenînd o creştere a secreţiei gonadotrofinelor hipofizare.

Sub influenţa FSH foliculii ovarieni, în dezvoltare, secretă estrogeni, hormoni care induc creşterea şi maturarea glandelor mamare şi a tractului reproductiv.

În primele etape ale perioadei pubertare, secreţia estrogenică este dominantă faţă de cea progesteronică. Efectul estrogenic fiziologic este de stimulare a creşterii ductale longitudinale a epiteliului. Ramificaţiile canaliculare terminale se dezvoltă în formaţiuni din care vor deriva lobulii. Sub aceeaşi influenţă estrogenică, ţesutul conjunctiv periductal creşte în volum şi elasticitate. Vascularizaţia şi depunerea de ţesut adipos se accentuează.

Dezvoltarea sînilor la pubertate, *telarcha*, este, în mod particular legată de secreţia crescîndă a E_1. La aceasta se adaugă efectele PRL şi IGF-I. Rolul secreţiei progesteronice nu este clarificat, împreună E şi P, produc dezvoltarea completă, canaliculară, lobulară, alveolară, a ţesuturilor mamare. Această dezvoltare prezintă variabile individuale, în funcţie de vîrstă, dezvoltarea sînilor, din copilărie pînă la maturitate, a fost încadrată, clinic, de către Tanner în 5 faze desfăşurate pe o perioadă medie de 5 ani:

I. - simplul relief mamelonar (prepubertate);

II. - apariţia mugurelui mamar, sînul şi areola proiemină (9-10 ani);

III. - accentuarea fazei precedente fără a exista contururi distincte (11-12 ani);

IV. - areola şi mamelonul devin elemente distincte (13 ani);

V. - sînul are aspect hemisferic, adult; areola se confundă cu suprafaţa sînului, mamelonul este reliefat (15-16 ani).

Stadiul I precede, în general, cu 6 luni apariţia pilozităţii pubiene şi cu 2 ani menarha.

La debutul pubertăţii, glanda mamară rudimentară începe să prezinte activitate celulară ce interesează ambele componente, glandulară şi mezenchimală. În lungul canalelor se formează muguri epiteliali solizi ce se vor canaliza. Stadiile II-III-IV se caracterizează prin modificări histologice canaliculare. Micile canale sunt grupate, înconjurate de ţesut conjunctiv lax, celular, viitorii lobuli.

Fenomenul histologic majoritar este, însă, deţinut de expansiunea mezenchimului, această componentă fiind complet dezvoltată la sfîrşitul pubertăţii. Proliferarea şi diferenţierea componentei glandulare vor atinge dezvoltarea completă în timpul celui de al doilea trimestru al primei sarcini. Sînul peripubertar este lipsit de lobuli atît timp cît ciclurile menstruale sunt anovulatorii.

În timpul ciclurilor ovulatorii, sînul este supus modificărilor induse de secreţiile hormonale. Rolul hormonilor steroizi este probat. El este dublat de acţiunile factorilor de creştere.

Alveolele secretorii apar numai în timpul sarcinii, perioadă în care ramificarea canalelor este marcată, terminaţiile lor dezvoltîndu-se pe măsură ce activitatea secretorie creşte. Aceste procese sunt legate de secreţiile placentare de E şi P şi sunt evidente în special în ultima parte a evoluţiei sarcinii.

Ţesutul adipos şi vascularizaţia se dezvoltă în aceeaşi manieră. Secreţia din ultima perioadă a gestaţiei şi primele zile după naştere este diferită de cea lactată şi poartă denumirea de colostru. Această secreţie conţine globule adipoase şi corpusculi de colostru a căror natură este interpretată diferit (celule ale alveolelor primitive degenerate grăsos sau macrofage care au înglobat particule lipidice).

Secreţia lactată se instalează la cîteva zile de la naştere datorită reducerii titrurilor circulante de E şi P. Alveolele sunt destinse de secreţia lactată. Iniţial, există un singur strat de celule columnare, granulare şi mio-epiteliocite stelate în raport cu membrana bazală. Se acumulează particule de lipide. Secreţia este apocrină.

Celulele alveolare sunt variabile ca formă şi conţinut în funcţie de rolul lor în ciclul secretor mamar. În repaus, sunt cuboidale iar în timpul lactaţiei, columnare. Pe măsură ce sunt destinse de conţinutul lactat

redevin cuboidale dar mai voluminoase datorită vacuolelor secretorii apicale (fig. 1).

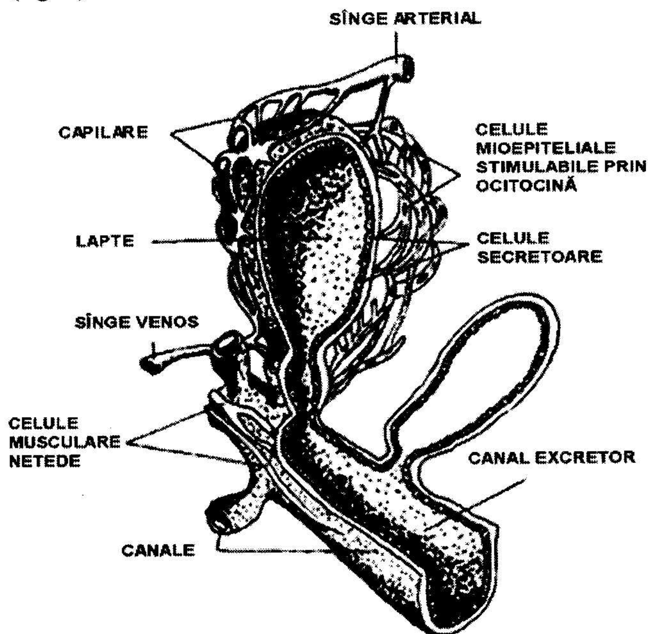


Fig. 1. Structura unei alveole mamare (după L.M. Houdebine)

În timpul elaborării secreției lactate citoplasma este bazofilă și conține numeroase organite: reticul endoplasmic granular, mitocondrii, lizozomi și ribozomi liberi, complex Golgi și vacuole secretorii voluminoase (conținut proteic sau lipidic).

Vacuolele lipidice se grupează în zona apicală și formează „vacuole de lapte". Ele sunt expulzate împreună cu mici porțiuni de membrană sau/și citoplasmă într-o modalitate ce poate fi considerată apocrină.

Între celulele alveolare există joncțiuni strînse, comunicante și desmozomi.

Dezvoltarea din lehuție se caracterizează printr-o creștere rapidă a volumului celular și numărului organitelor celulare. După primele două zile (de la naștere) celulele devin cilindrice, înalte, posedînd reticul endoplasmatic granular abundent, aparat Golgi dezvoltat și numeroși

microvili la nivelul suprafeţelor apicale. Alveolele sunt destinse de conţinutul lactat. Fluxul sanguin mamar se amplifică, modificare aflată în relaţie directă cu intensitatea secreţiei lactate.

Involuţia mamară se produce destul de brusc la femeile care nu alăptează, în situaţiile în care alăptarea se desfăşoară normal, involuţia este gradată. Explicaţia este parţial legată de secreţia PRL. La aceasta se adaugă factori locali şi mecanici.

Celulele alveolare îşi încetează activitatea secretorie, proces urmat de modificări ale organitelor şi de activitate autofagică lizozomală. Se produce o angorjare, o jenă a fluxului sanguin şi stimulare a proceselor necrotice şi autofage.

Reducerea elementelor glandulare este urmată de proliferări ale ţesutului conjunctiv si depuneri de material adipos, procese ce se desfăşoară într-o perioadă de cca 3 luni.

După lactaţie, sînul revine la volumul anterior cu toate că ţesutul glandular nu regresează complet şi se instalează o oarecare scădere la stimulii hormonali. Aceasta ar putea fi o explicaţie a scăderii riscului cancerului de sîn la multipare şi la femeile care nasc primul copil la o vîrstă tînără. În perioada perimenopauzală, glanda mamară intră într-o involuţie gradată legată de alterarea funcţiei ovariene. Lobulii dispar progresiv şi sunt înlocuiţi prin ţesut conjunctiv şi adipos. Ţesutul conjunctiv devine mai puţin celular şi mai mult hialin. Pot persista structuri canaliculare şi lobulare care prezintă conţinut seros.

Aceste procese pot fi, într-o măsură, inversul modificărilor observate la sfîrşitul pubertăţii odată cu instalarea ciclurilor menstruale ovulatorii. Modificările perimenopauzale pot fi evitate printr-o terapie hormonală substitutivă.

Anomalii de dezvoltare ale glandei mamare şi variante clinice

Amastia este absenţa congenitală, uni sau bilaterală, a sînului. Se înregistrează foarte rar. Poate exista o tendinţă familială. Asocierea cu alte anomalii, ca expresie a unor defecte generalizate ce interesează ţesutul ectodermic, hipoplazia muşchilor pectorali, deformarea cutiei toracice şi hipoplazia glandei mamare este cunoscută sub denumirea de sindrom Poland.

Amazia se întîlneşte mai frecvent decît amastia şi constă în absenţa ţesutului mamar, mamelonul fiind prezent. Mai comună este hipoplazia ţesutului glandular.

Atelia constă în absenţa mamelonului, ţesutul mamar avînd dezvoltare aparent normală. Această anomalie este mai frecventă la nivelul glandelor mamare accesorii.

Politelia – existenţa a mai multe mameloane de-a lungul liniei lactatice.

Polimastia (glande mamare accesorii) se dezvoltă la nivelul bandeletei galactice primitive, mai frecvent în regiunile axilară şi toracică. Localizările inferioare toracelui (abdomen, regiune inguinală, coapsă) sunt excepţionale. Cca 60% dintre glandele supranumerare sunt unilaterale. Pot suferi modificările caracteristice sarcinii şi lactaţiei.

Prezenţa mameloanelor accesorii este mai frecventă şi poate fi observată inferior şi intern sînilor normali. Este considerată cea mai frecventă dintre anomaliile mamare.

ANATOMIA MACROSCOPICĂ ŞI MICROSCOPICĂ

Studiul sînului se caracterizează prin amploare şi complexitate. Medicul trebuie să considere glanda mamară în totalitatea sa şi să se situieze, în abordarea cunoaşterii acestei structuri, pe o poziţie umanistă pentru a putea înţelege implicaţiile sale fiziologice şi simbolice. Sînul este o lume în sine, o reflectare a vieţii biologice si afective a femeii. Studiul său necesită utilizarea microscopiei, radiografiei, endocrinologiei, imunologiei, epidemiologiei. înţelegerea sa face apel la istorie, psihologie, etnologie şi la universul artistic [13].

Glanda mamară este o structură caracteristică mamiferelor (termenul „mamifer" derivă din cuvîntul latin „mamura", sîn). Se impune precizarea că noţiunile „glandă mamară" şi „sîn" nu sunt complet sinonime deşi sunt frecvent folosite ca avînd acelaşi sens. Termenul „sîn" semnifică glanda mamară, ţesuturile adiţionale conjunctiv şi adipos, mijloacele de fixare.

Glandele mamare sunt organe glandulare destinate secreţiei lactate. Asigurînd alimentaţia nou-născutului, glanda mamară este o veritabilă anexă a sistemului reproducerii. Sînii au şi o semnificaţie plastică foarte importantă, de asemenea, prin erogenitatea regiunii, un rol în funcţia sexuală (thelotism, modificări de volum, reacţii vasculare superficiale).

Sînul are o importanţă primordială pentru femeie fiind o structură ce se manifestă în contextul capacităţii de reproducere şi care îi concretizează atributul sexual cel mai vizibil. Contribuie la precizarea identităţii sexuale a tinerei fete şi la integrarea imaginii sale corporale de femeie. Joacă un

rol capital ca semnal sexual şi element relaţional în raport cu partenerul, zonă şi sursă de plăcere, subiect marcat de numeroase particularităţi.

Sînul este pentru femeie zonă de confluienţă a două realităţi puternic legate de existenţa sa afectivă şi relaţională: viaţa de amantă şi viaţa de mamă. Simbol al mamei ce alăptează şi al femeii animată de dorinţa sexuală, sînul exercită o atracţie indiscutabilă asupra bărbatului. O primă explicaţie a acestei atracţii a fost încercată prin psihanaliză [16].

Principalul interes al sugarului este legat de alimentaţie. Cînd el adoarme sătul, cu gura la sînul mamei, ne înfăţişează o expresie de fericită satisfacţie, pe care, mai tîrziu, o vom regăsi în urma satisfacţiei sexuale. Sugarul este totdeauna dispus să reînceapă ingestia, aceasta producîndu-i plăcerea. Actul ce constă în suptul la sînul matern devine punctul de plecare al întregii activităţi sexuale, idealul niciodată atins al oricărei satisfacţii sexuale ulterioare, ideal la care aspiră imaginaţia în momentele de mare trebuinţă şi de privaţiune. Sînul matern reprezintă primul obiect al instinctului sexual, erotic din raţiuni infantile [40].

Epidermul regiunii mamare este o zonă erogenă. Atingerea sa este suficientă pentru a putea provoca o senzaţie de plăcere, în acelaşi timp o zonă deosebit de eficientă spre a trezi excitaţia sexuală.

Localizare

Glandele mamare la femeile adulte sunt situate în zona antero-superioară a toracelui, de fiecare parte a sternului, anterior muşchilor pectorali, un spaţiu cuprins între coastele a II-a si a VI-a sau a III-a şi a VII-a. Limita laterală se află în apropierea liniei medio-axilare. Superior şi lateral, ţesutul mamar prezintă o proiecţie axilară, dispusă lateral sîn inferior marginii marelui pectoral (prelungirea axilară a lui Spence). Această prelungire poate forma o masă palpabilă, uneori decelabilă şi prin inspecţie, vîrful ei ajungînd pînă spre grupul pectoral al ganglionilor axilari.

Cea mai mare parte a ţesutului sînului este concentrată în cadranul supero-extern care este şi cel mai frecvent sediu al localizărilor canceroase şi al majorităţii proceselor benigne.

Forma glandelor mamare la fete este semiovoidală, la adulte este aproximativ semisferică (europene, asiatice), în ortostatism, între zona inferioară a organului şi peretele toracic se constituie mai mult sau mai

puțin profund, pliul (șanțul) submamar. Sarcina, alăptarea, înaintarea în vîrstă modifică aspectul sînilor prin tendința la ptoză și scădere a unghiului parieto-mamelonar (fig. 2).



Fig. 2. Unghiul parieto-mamar (după P. Kamina)

Suprafața lor exterioară este rotunjită, convexă și poate fi descrisă în trei zone: periferică (netedă, suplă, cu tegumente colorate identic restului pielii), medie sau areolară (circulară, proeminentă, cu diametrul de 15-30mm, colorată roz sau brun) și centrală, mamelonul, cu baza de 8-15mm și cu aspect papilar.

La nivelul său, aria eribrosa, se deschid orificiile celor 15-20 canale galactofore.

Zona periferică. În această zonă pielea nu prezintă particularități importante. Posedă glande sudoripare, foliculi piloși de dimensiuni reduse la care sunt atașate glande sebacee rudimentare si mușchi erectori.

Zona areolară. Pielea este mai subțire, mai pigmentată, dublată de un strat de fibre musculare (mușchiul subareolar). Acest mușchi are forma și întinderea areolei, o grosime de 1,5-2 mm la nivelul bazei mamelonului și dimensiuni mai reduse în periferia areolei. Fascicolele constituiente au dispunere circulară, formînd inele concentrice la baza mamelonului. Aceste fibre sunt intersectate de altele, direcționate radiar.

Muşchiul areolei se contractă sub diferite influenţe: frig, simplă atingere, stări psihologice adecvate. Rezultatul este dispunerea pielii în pliuri circulare perimamelonare şi, prin acţiunea fasciculelor centrale, compresia bazei mamelonului şi proiecţia sa anterioară (thelotism) (din greceşte *mamelon* şi *a împinge*). Thelotismul nu este un fenomen erectil. Muşchiul areolar acţionează în timpul lactaţiei, asupra canalelor galactofore. Areola prezintă numeroase glande. Ele sunt de 3 categorii:

- sudoripare: situate între piele şi muşchiul areolar; sunt glande tubulare compuse, cu ramificaţii numeroase;
- sebacee: voluminoase, ocupă straturile superficiale ale dermului; în sarcină, prin hipertrofie se transformă în tuberculii Montgomery;
- mamare accesorii: situate între muşchiul areolar şi lobulii glandei mamare; aceste glande sunt elemente de tranziţie între glandele sudoripare ale areolei şi lobii glandei principale.

Zona mamilară ocupă suprafaţa centrală a învelişului cutanat al sînului, porţiune în care se află mamelonul. Pielea de la acest nivel conţine numeroase glande sebacee.

Sub tegument se află muşchiul mamilar, constituit din fibre orizontale şi verticale. Fibrele orizontale sunt dispuse perpendicular pe direcţia canalelor galactofore, formează un strat continuu pe toată înălţimea mamelonului şi este în contiguitate cu muşchiul areolar. De la suprafaţa interioară a acestui strat pornesc numeroase fascicule ce se întretaie delimitînd spaţii prin care circulă canalele galactofore. Fibrele verticale (longitudinale) se află dispuse de la baza la vîrful mamelonului în spaţiul ocupat de canale.

Inervaţia areolo-mamelonară este abundentă (glanda propriu-zisă are o inervaţie redusă). La acest nivel există numeroşi corpusculi tactili. Aceste formaţiuni au un rol important (în timpul lactaţiei) mediind activarea reflexelor neuroumorale responsabile de mobilizarea secreţiei lactate şi de eliberarea PRL.

În afara sarcinii, dimensiunile medii sunt: 10-11 cm înălţime, 12-13 cm lăţime. Indiferent de formă, sînii sunt destul de frecvent asimetrici, glanda mamară stîngă fiind adesea, mai voluminoasă. La fetiţe, greutatea medie este 150-200g. În timpul lactaţiei, atinge 400-500g sau mai mult.

La nuligeste sînii sunt fermi şi elastici. Sub influenţa gestaţiilor şi vîrstei consistenţa devine flască.

Sînul este conținut într-un compartiment al fasciei superficiale. Stratul subcutanat este constituit dintr-un panicul adipos, țesutul celulo-grăsos premamar, uneori foarte dezvoltat.

De la nivelul dermului, spre structurile profunde ale sînului, se dirijează benzi de țesut conjunctiv (ligamentele suspensoare Cooper) care acolează pielea, areola şi mamelonul la elementele subiacente, inclusiv parenchimul mamar.

Aşa-numitele ligamente suspensoare sunt mai dezvoltate în partea superioară a sînului (regiunea claviculară, aponevroza marelui pectoral), eficacitatea lor fiind cu totul inconstantă. De fapt, singurele mijloace de suspensie mamară sunt pielea dublată de muşchii pieloşi şi trama conjunctivă care formează o armătură fibroasă între lobuli.

Corpul mamar este limitat posterior de un strat celulo-adipos care aderă la planul profund al fasciei superficiale. Posterior fasciei se află muşchii pectorali, între fascia superficială şi aponevroza marelui pectoral există o pătură de țesut celular lax (bursa retromamară Chaissaignac) care permite sînului mişcări libere pe stratul muscular. Spațiul retromamar uşurează disecția profundă în cursul mastectomiei simple.

Fascia marelui pectoral se continuă caudal cu fascia profundă a peretelui anterior al abdomenului. Micul pectoral este învelit de fascia care se fixează superior la nivelul claviculei (fascia clavi-pectorală). Inferior claviculei această fascie acoperă muşchiul subclavicular şi, după ce încrucişează fosa infra-claviculară, acoperă micul pectoral, între muşchii subclavicular şi mic pectoral, fascia clavi-pectorală este străbătută de vena cefalică, artera toraco-acromială si nervii ce deservesc porțiunea claviculară a marelui pectoral.

Sub marginea micului pectoral, această fascie întîlneşte marele pectoral şi formează aşa-numitul ligament suspensor al axilei, avînd, în continuare, fascia iauşchiului mare dorsal, în unele cazuri, legătura fasciilor muşchilor pectorali cu muşchiul mare dorsal poate conține benzi musculare distincte (muşchiul suspensor al axilei).

Fascia de la baza spațiului axilar piramidal este o extensie a fasciei marelui pectoral ce se continuă cu fascia marelui dorsal.

Glanda mamară se prezintă ca o masă alb-albăstruie (femeia tînără), gris-gălbuie (obeze), aplatizată antero-posterior, cu un contur circular

neregulat. Axul mare este transversal. Fața posterioară este plană sau uşor excavată şi este în raport cu stratul celulo-adipos retromamar. Fața anterioară este convexă şi prezintă excavații mai mult sau mai puțin profunde separate prin creste fibro-glandulare (Duret). Aceste creste sunt în raport cu lamele conjunctive ce au originea pe fața profundă a dermului (ligamentele Cooper). Ligamentele Cooper pot fi retractate prin procese carcinomatoase, cu apariția unor deformări ale pielii adiacente.

Depresiunile existente între crestele fibro-glandulare sunt ocupate de țesut adipos provenit din stratul premamar (fosele adipoase Duret). Grosimea glandei este neuniformă, porțiunea centrală este cel mai bine reprezentată, marginea inferioară este mai dezvoltată decît cea superioară.

Circumferința este foarte neregulată şi prezintă o serie de prelungiri:

- superioară (claviculară);
- infero-externă (hipocondrică);
- infero-internă (epigastrică);
- internă (sternală);
- supero-externă (axilară).

Prelungirea axilară orientată în afară, înconjoară marginea inferioară a marelui pectoral, este cea mai importantă şi mai frecventă, existența sa fiind considerată normală. Din punct de vedere clinic cunoaşterea prelungirilor țesutului glandular, la nivelul peretelui toracic şi în axilă, este importantă pentru examinarea corectă a sînului. Din punct de vedere chirurgical trebuie reținut posibilul contact al țesutului glandular cu pielea în anumite zone.

La femeia adultă, glanda mamară, în stare de repaus, este constituită din tubi mai mult sau mai puțin ramificați cu terminații în formă de alveole (acini). Este o glandă tubulo-alveolară (acinoasă) ce conține 12-20 lobi în contact prin suprafețele lor exterioare şi în contiguitate în zonele periferice (deci fără a avea independență funcțională).

Fiecare lob este format dintr-un număr de lobuli legați prin țesut conjunctiv ce conține vase şi canale. Alveolele formează unitățile de bază ale sistemului secretor. Fiecare alveolă este încojurată de celule mio-epiteliale şi capilare. Alveolele (0,2 mm diametru) sunt dispuse în lobuli (10 pînă la 100 pentru un lobul).

Fiecare acin este tapetat de un dublu strat epitelial. Canalele intralobulare au caracterele cunoscute pentru orice canal glandular.

Canalele colectoare (galactofore), în număr egal cu cel al lobilor pe care îi deservesc (12-20), sunt neregulate, cudate, dirijate spre baza mamelonului. Puțin înainte de a ajunge la acest nivel fiecare prezintă sinusuri cu dimensiuni de 12-15/6-8 mm. De la nivelul sinusurilor canalele galactofore parcurg mamelonul, după un traiect rectiliniu, şi se deschid prin orificii care au diametre mai mici decît cele ale canalelor propriu-zise. Ansamblul orificiilor constituie area cribrosa mamelonară. Canalele galactofore sunt lipsite de valvule şi nu se anastomozează între ele.

Țesutul conjunctiv interstițial este dens şi are rol de suport pentru vase şi nervi, în ultimii ani, țesutul stromal atrage atenția prin faptul că, în anumite circumstanțe, constituie originea unor anomalii sau boli. Stroma periductală se deosebeşte de țesutul conjunctiv mterlobular şi de cel din spațiile intersegmentare fiind vascular, mai lax şi mai celularizat. Țesutul elastic înconjoară sistemul ductal extralobular şi se dezvoltă cu vîrsta şi paritatea. Originea lobulară a fibroadenoamelor se explică, parțial, prin absența țesutului elastic la nivelul acestor leziuni. Stroma şi epiteliul par a fi independente funcțional, o serie de detalii rămînînd a fi elucidate.

Fiecare cavitate tubulo-acinoasă prezintă o membrană proprie pe care sunt dispuse intern, celulele cilindrice glandulare (secretorii) şi, extern, celulele mio-epiteliale (contractile), pe care F. Boli le denumea „cellules en panier".

Celulele mio-epiteliale apar la embrionul de 45 mm, la baza mugurilor ectodermici ai liniei mamare. Natura lor epitelială a fost probată, în MO, aceste celule au aspect stelat sau fuziform şi constituie o rețea dispusă în apropierea celulelor secretorii. Ochiurile acestei rețele sunt formate prin expansiunile citoplasmatice ale celulelor mio-epiteliale. Nucleul este mic, ovoidal sau alungit, bogat în cromatină (fig. 3).

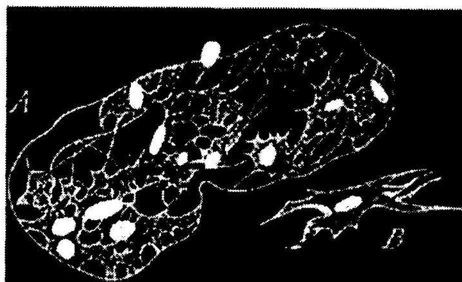


Fig. 3. Celule mio-epiteliale (microscopie optică) (după J. Renault)

În ME, în citoplasmă, pot fi evidențiate filamente mio-fibrilare, contractile, identice celor prezente în celulele musculare netede. Aceste aspecte imprimă celulelor mio-epiteliale un caracter ambiguu, intermediar între celulele epiteliale și elementele conjunctive musculare netede. La examenul electronic se mai evidențiază: mitocondrii reduse numeric, reticul endoplasmic granular puțin dezvoltat, ribosomi, desmozomi și hemidesmozomi, numeroase vacuole de micropinocitoză (fig. 4).

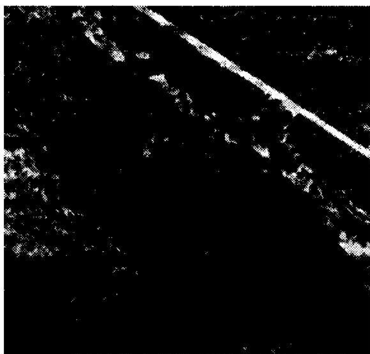


Fig. 4. Celulă mio-epitelială (microscopie electronică) (după H. Baup)

Principala funcție a celulei mio-epiteliale este contractilitatea care, în timpul lactației, permite expulzia produsului elaborat de celulele glandulare. Contractilitatea este controlată de mecanisme hormonale și neurogene.

Poziția cheie pe care aceste celule o ocupă între celulele secretante și stroma conjunctivă subiacentă le conferă și alte roluri. Ele participă la schimburile dintre celelalte două tipuri celulare prin aportul nutritiv de la nivelul lichidului interstițial stromal și prin evacuarea produșilor reziduali.

Mușchii și nervii regiunii mamare cu care chirurgul trebuie să fie familiarizat sunt:

- marele pectoral: inserții la nivele diferite (jumătatea internă a claviculei, porțiunea externă a sternului, cartilagiile costale II-VI, aponevroza mușchiului oblic extern, marele tubercul humeral); inervat de nervul toracic antero-lateral; porțiunea claviculară a marelui pectoral constituie limita superioară a mastectomiei radicale; marginea laterală formează limita mastectomiei radicale modificate; nervii trebuie protejați în procedeele radicale modificate;

- micul pectoral: inserţii la nivelul coastelor II pînă la V şi la nivelul apofizei coracoide; inervat de nervul toracic antero-median;

- deltoidul: inserţii în jumătatea externă a claviculei, marginea externă a acromionului, spina omoplatului, tuberozitatea deltoidiană a humerusului; inervat de nervul axilar;

- marele dinţat cu cele 3 porţiuni: a) inserţii la nivelul primelor două coaste şi suprafaţa costală a omoplatului la nivelul unghiului superior; b) coastele II-IV, marginea vertebrală a omoplatului; c) coastele IV-VIII, suprafaţa costală a omoplatului la nivelul unghiului inferior; inervaţia este asigurată de nervul toracic lung (nervul respirator Ch. Bell); injurierea sa determină „omoplatul în aripă";

- marele dorsal: inserţii posterioare pînă la creasta iliacă şi la tuberculul şi culisa intertuberculară humerală; inervat de toracodorsal; marginea sa anterioară formează limita externă a mastectomiei radicale; afectarea sa duce la o jenă în executarea abducţiei şi rotaţiei braţului;

- subclavicularul: inserţii la nivelul joncţiunii primei coaste şi cartilagiului său şi în şanţul de pe faţa inferioară a claviculei; inervaţia asigurată de nervul subclavicular;

- subscapularul: inserat la nivelul feţei costale a omoplatului şi tuberculului humeral; nervul subscapular trebuie protejat în intervenţiile radicale;

- dreptul abdominal: inserţii pe faţa anterioară a coastelor V-VII, cartilagiile costale, apendicele xifoid, creasta şi ramul superior al pubisului; constituie limita inferioară a mastectomiei radicale.

Vascularizaţia arterială a sînului este extrem de abundentă şi derivă din artera toracică internă (mamara internă), artera toracică laterală şi, în mai mică măsură, din intercostalele anterioare, în mod obişnuit, vascularizaţia se realizează prin combinarea a cel puţin două din sursele principale. Se consideră că arterele toracice contribuie la irigarea a 50% din structurile sînului, participarea intercostalelor, în combinaţie cu toracica internă – 30%, toracica internă, laterală şi intercostalele cca 18%. Artera toracică laterală participă, deci, la vascularizaţia sînului în cel puţin 68% din cazuri.

Ramurile perforante ale arterei toracice interne abordează regiunea în zona spaţiilor II-V intercostale. Aceste vase irigă pielea 1/3 interne precum şi structurile profunde. Ramul al II-lea intercostal este în mod

particular important prin calibru și prin faptul că abordează glanda direct.

O ramură pectorală a arterei toraco-acromiale este plasată între marele mușchi pectoral și pectoral mic. Ea irigă acești mușchi și poate, de asemenea, pătrunde pe fața profundă a glandei. O ramură inconstantă din artera axilară poate trece anterior venei axilare însoțind nervul pectoral median spre mușchiul mic pectoral.

În majoritate, irigația porțiunii supero-externe este asigurată de artera toracică laterală, ramură a arterei axilare cu un traiect posterior venei axilare, pe marginea externă a micului pectoral spre sîn. Ramurile arterelor intercostale abordează fața profundă a sînului în porțiunea mediană fără a se anastomoza (excepție zona areolară).

Majoritatea vaselor ce irigă sînul coboară pe direcțiile supero-median și supero-lateral. Din acest motiv, inciziile radiale la nivelul jumătății superioare a sînului (de altfel, nerecomandate) interesează mai puțin vascularizația decît cele transversale. Inciziile de la nivelul jumătății inferioare sunt la distanță de sursele arteriale primare.

Distribuția arterială este formată dintr-o rețea profundă (glandulară) ce pătrunde în grosimea glandei pe traiectele septurilor interlobare și interlobulare terminîndu-se într-o rețea capilară periacinoasă și o rețea superficială (cutanată) ce schimbă numeroase anastomoze cu circulația toracică din vecinătate.

Irigarea areolei și mamelonului este variabilă. Ramuri ale arterei toracice interne se orientează lateral, înconjoară areola și se anastomozează cu ramuri ale arterei toracice laterale (74%); din ramurile anastomozate unele se dirijează deasupra și sub mamelon (20%) sau radial, fără să se anastomozeze.

Cunoașterea vascularizației arteriale este indispensabilă chirurgului ce execută operații plastice pentru că acest tip de intervenții presupune confecționarea de lambouri cutanate bine vascularizate. Sistemul arterial mamar involuează după menopauză. Este un motiv de reducere a indicațiilor intervențiilor plastice la această vîrstă.

Rețeaua venoasă formează o zonă capilară subcutanată vizibilă în timpul sarcinii și alăptării poate forma anastomoze circulare periareolare (cercul venos al lui Haller). Plexul venos superficial drenează în mai multe direcții: jugulara externă, cefalică, venele subcutanate

abdominale, toracic, axilar, vertebral. Există şi o reţea profundă mai puţin importantă.

Semnificaţia clinică a căilor drenajului venos este legată de progresia procesului tumoral care, la un anumit stadiu evolutiv invadează venele. Celulele tumorale trec în circulaţie urmînd calea venelor axilară sau intercostale, circuitul pulmonar sau calea venelor vertebrale spre coloană. Celulele tumorale se pot implanta şi creşte în zone favorabile acestui proces (corpi vertebrali, pelvis, pulmoni, ficat, creier) (fig. 5).

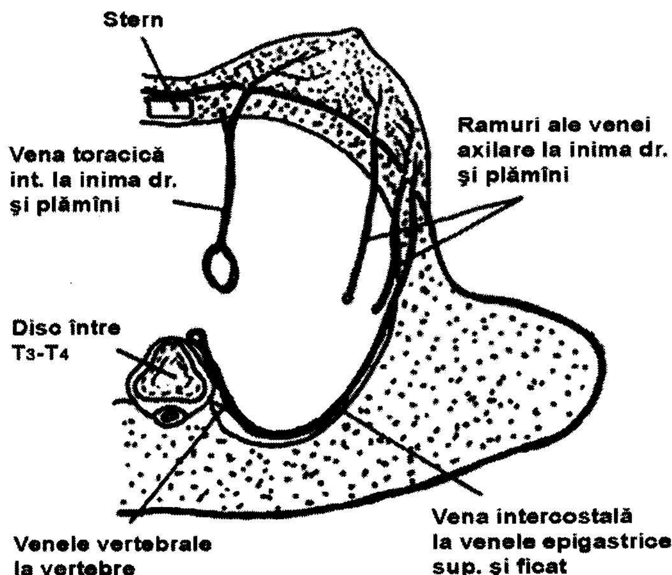


Fig. 5. Secţiune la nivelul sînului drept. Caile drenajului venos.

Principalele surse vasculare, arteriale şi venoase, trec inferior şi lateral spaţiilor intercostale superioare, ajung în parenchim şi abordează ţesuturile într-o zonă superioară unei linii orizontale ce trece prin mamelon.

Sursele sîngerărilor în cursul mastectomiei sunt: arterele şi venele perforante, vena axilară şi tributarele ei, artera axilară şi ramurile sale. Se estimează că pierderea de sînge medie în cursul unei mastectomii radicale este de 732 ml (F. A. Colier). Vasele perforante vor fi ligaturate.

Dacă se impune, vena axilară poate fi ligaturată. Injurierea arterei axilare se corectează prin sutură (dacă au fost păstrate colateralele, se poate ligatura).

Drenajul limfatic al glandelor mamare, tratat din punct de vedere chirurgical, se caracterizează prin numărul variabil, inconstanţa grupărilor ganglionilor limfatici şi încadrarea diferită utilizată de diverşi autori. Poate fi recomandată terminologia propusă de C.D. Haagensen (1972). Conform descrierii făcute de Haagensen, grupele majore de ganglioni mamari şi axilari sunt:

- grupul 1: ganglionii mamari externi dispuşi sub marginea externă a marelui pectoral, în lungul zonei axilare interne, plasaţi pe traiectul arterei toracice laterale, pe peretele toracic în spaţiul cuprins între coastele a II-a şi a VI-a;

- grupul 2: ganglionii scapulari situaţi la nivelul vaselor subscapulare şi ramurilor lor toraco-dorsale;

- grupul 3: ganglionii centrali constituie grupul cel mai mare, dispus în ţesutul grăsos din centrul axilei, cel mai accesibil palpării;

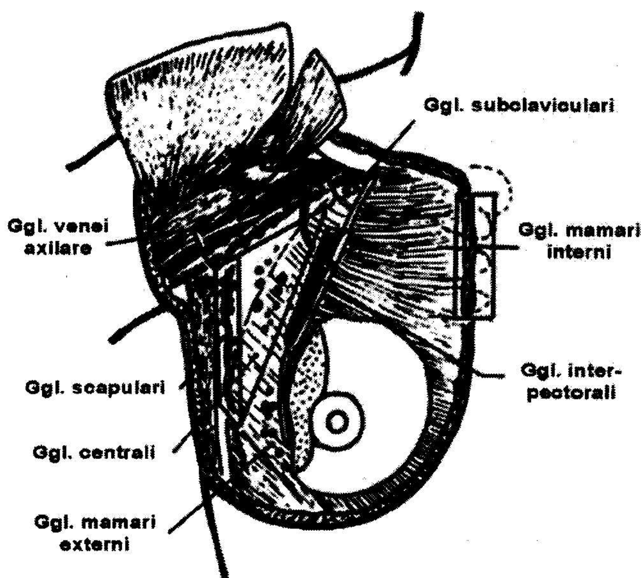


Fig. 6 Ganglionii limfatici ai sînului şi axilei (după H. Ellis)

- grupul 4: ganglionii interpectorali (Rotter) se află între cei doi muşchi pectorali şi constituie cel mai mic (numeric) grup al ganglionilor axilari; sunt în relaţie strînsă cu ramurile vasculare şi pot fi abordaţi şi în cursul intervenţiilor conservatoare;

- grupul 5: ganglionii venei axilare sunt dispuşi în porţiunile caudală şi ventrală ale traiectului extern al venei axilare; este al doilea grup ca mărime în grupele de ganglioni axilari;

- grupul 6: ganglionii subclaviculari sunt situaţi inferior şi anterior porţiunii interne a venei axilare în principiu, inaccesibili fără ridicarea micului pectoral (fig. 6).

Din punct de vedere strict chirurgical, ganglionii axilari sunt încadraţi în trei nivele stabilite în funcţie de relaţia cu muşchiul mic pectoral:

- nivelul I: ganglionii localizaţi extern marginii laterale a micului pectoral; acest nivel cuprinde grupele 1 (mamar extern), 5 (ganglionii venei axilare) şi 2 (scapulari);

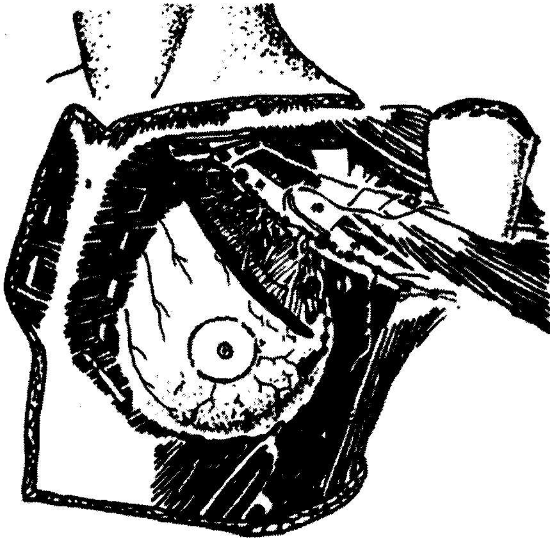


Fig. 7 Drenajul limfatic al sînului. Grupele şi nivelele ganglionare. A. Ganglionii mamari interni. B. Ganglionii apicali. C. Ganglionii interpectorali. D. Ganglionii venei axilare. E. Ganglionii centrali. F. Ganglionii scapulari. G. Ganglionii mamari externi. Nivelele I, II, III.

- nivelul II: ganglionii localizați posterior micului pectoral; acest nivel este format din grupele central (3) și parțial, subclavicular (6);
- nivelul III: ganglionii situați intern micului pectoral incluzînd ganglioni din grupul subclavicular (fig. 7).

Ganglionii mamari interni se afla în regiunea parasternală, la nivelul spațiilor intercostale și au rapoarte apropiate cu vasele mamare interne. De la nivelul celui de-al doilea spațiu intercostal acești ganglioni sunt separați de pleură printr-o fascie subțire dispusă în același plan cu mușchiul toracic transvers.

Calea limfatică mamară internă drenează cca 25% din limfaticele sînului. Cele mai importante limfatice eferente (de la nivelul sînului) circulă dinspre vasele perforante către spațiile intercostale.

Ganglionii mamari interni, în număr de 4-5 de fiecare parte a sternului, concentrați în special la nivelul primelor trei spații intercostale și în spațiul VI, au dimensiuni cuprinse între 2 și 5 mm. Pot comunica între ei pe calea ganglionilor situați posterior manubriului. Prin intermediul canalelor toracice drenează în venele mari. Sunt descrise și căi de drenaj limfatic spre glanda mamară și regiunea axilară opuse, prin limfaticele dermului, spre cavitatea toracică și zonele vertebrale.

Rețeaua limfatică de origine se divide în componenta superficială (dermică) și componenta profundă (glandulară).

La nivelul țesutului conjunctiv interlobular se află o rețea de vase limfatice în legătură cu plexul subareolar (al lui Sappey). Vasele eferente circulă de la nivelul țesutului mamar spre grupul pectoral al ganglionilor axilari aflați la nivelul traiectului mamar extern. Unele vase limfatice trec direct spre grupul subscapular și subclavicular. Limfaticele de la nivelul porțiunii interne mamare drenează, în lungul vaselor perforante, spre lanțul ganglionilor mamari interni.

Aproximativ 3/4 din drenajul limfatic al sînului se orientează spre ganglionii axilari. În rest, în cea mai mare parte, drenajul aparține grupului toracic intern. Interesarea ganglionilor supraclaviculari reprezintă, în mod obișnuit, o diseminare retrogradă în lungul canalelor limfatice blocate, atunci cînd ganglionii apicali sunt invadați masiv. Uneori, canalele eferente pot trece direct de la acești ganglioni spre lanțul cervical profund. În mod normal, limfaticele nu drenează spre flancul opus al corpului, în tumorile foarte avansate, blocajul excesiv al

canalelor limfatice favorizează permeaţia limfatică subcutanată spre partea opusă.

Drenajul limfatic este orientat superior şi lateral prelungirii axilare spre ganglionii limfatici centrali. Cele mai frecvente metastaze se produc la acest nivel. O altă cale limfatică este situată între cei doi muşchi pectorali şi este orientată spre ganglionii venei axilare sau ganglionii subclaviculari.

Punctul principal de întîlnire al circulaţiilor limfatice mamare, indiferent de traiectul parcurs, este constituit de grupul ganglionar supraclavicular. Invadarea acestui grup reprezintă un element de prognostic foarte sever. De acest aspect este legată clasica aserţiune: „clavicula reprezintă limita operaţiilor rezonabile".

Starea ganglionilor axilari poate fi apreciată, destul de exact, prin ridicarea ganglionilor nivelului I. Aspectul ganglionar rămîne cel mai important factor prognostic. Disecţia axilei şi limfadenectomia au o mare importanţă pentru supravieţuire.

Axila este un spaţiu piramidal ce posedă un vîrf, o bază şi 4 pereţi. Vîrful axilei se află în zona de întîlnire a claviculei, marginii superioare a omoplatului şi primei coaste.

Baza este formată de fascia axilară la nivelul tegumentelor corespondente fosei cu acelaşi nume.

Peretele anterior este format din 3 muşchi: marele şi micul pectoral şi subclavicular împreună cu fasciile corespunzătoare. Peretele posterior este compus de omoplat şi muşchii subscapulari, latissimus dorsi şi teres major. Peretele intern este reprezentat de peretele toracic (coastele a II-a şi a VI-a) şi muşchiul serratus anterior.

Peretele extern, cel mai îngust, este format de culisa bicipitală a humerusului (fig. 8).

Axila conţine ganglioni limfatici, teaca axilară cu elementele plexului brahial, muşchiul coracobrahial, tendoanele bicepsului (fig. 9).

Uneori, artera axilară poate fi dublă, în mod obişnuit, artera axilară nu este evidenţiată în cursul limfadenectomiei.

Artera subscapulară este cea mai importantă colaterală a arterei axilare şi trebuie păstrată în timpul evidării limfatice. Ramurile sale colaterale pot crea dificultăţi în realizarea extirpării grupelor ganglionare central şi subscapular („unghiul sîngerînd" Haagensen).

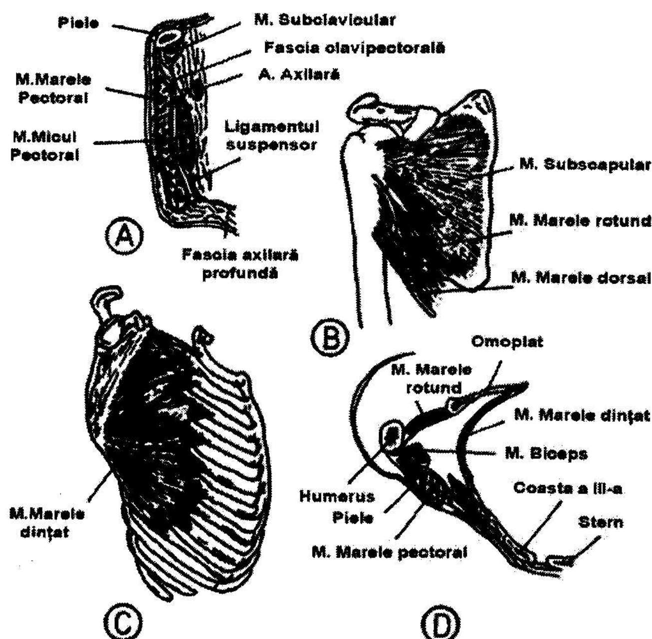


Fig. 8 Pereţii axilei A. anterior, B. posterior, C. intern, D. exterior *(după H. Ellis)*

1.2. Hormonodependenţa dezvoltării glandei mamare

Proliferarea celulară normală este controlată de acţiunile balansate ale stimulatorilor şi inhibitorilor creşterii. Modificările acestui sistem determină rata creşterilor tisulare în timpul embriogenezei şi, ulterior, adaptările funcţionale şi reactivitatea faţă de agresiuni.

Experimentele realizate in vivo şi in vitro, au demonstrat influenţele a numeroşi factori asupra comportamentului celulelor epiteliale mamare normale şi maligne. Sunt incriminaţi hormoni steroizi şi peptidici, factori de creştere autocrini şi paracrini, comunicări intercelulare şi interacţiuni cu matricea extra-celulară. Ţesutul mamar uman normal răspunde acţiunilor mediului hormonal la pubertate, în timpul ciclului menstrual şi în sarcină.

Hormonii steroizi ovarieni, E şi P, au un rol central în dezvoltarea sînului şi în pregătirea pentru lactaţie. La aceste procese participă şi hormonii hipofizari, GH, PRL, glucocorticoizii suprarenalieni. Rolurile

diferiţilor factori de creştere care acţionează ca regulatori endocrini, autocrini şi/sau paracrini ai dezvoltării normale a glandei mamare nu sunt complet definite.

Au fost realizate progrese utilizîndu-se sistemele de cultură. Studiile controlului hormonal al proliferărilor celulare maligne sunt considerabil mai avansate datorită existenţei unui larg spectru de linii celulare.

Acumulări semnificative în înţelegerea bazelor moleculare ale controlului ciclului celular sunt legate de relevarea rolului serin/treonin kinazei (cdc2) în controlul mitozelor şi de identificarea ciclinelor ca proteine reglatoare critice a căror prezenţă celulară oscilează pe măsură ce unitatea progresează în ciclul celular.

Ciclinele şi kinazele ciclin-dependente (cdks) au fost identificate ca subunităţi cu capacitate de reglare (cicline) şi subunităţi catalitice (cdks) ale kinazelor ce reglează ciclul celular. Cel mai bine cunoscute complexe ciclină/cdk sunt. implicate în controlul mitozei. Acumularea şi distrugerea ulterioară a ciclinei B, împreună cu reglarea activităţii kinazei cdc2 asociate, probează un mecanism de control pe parcursul mitozei.

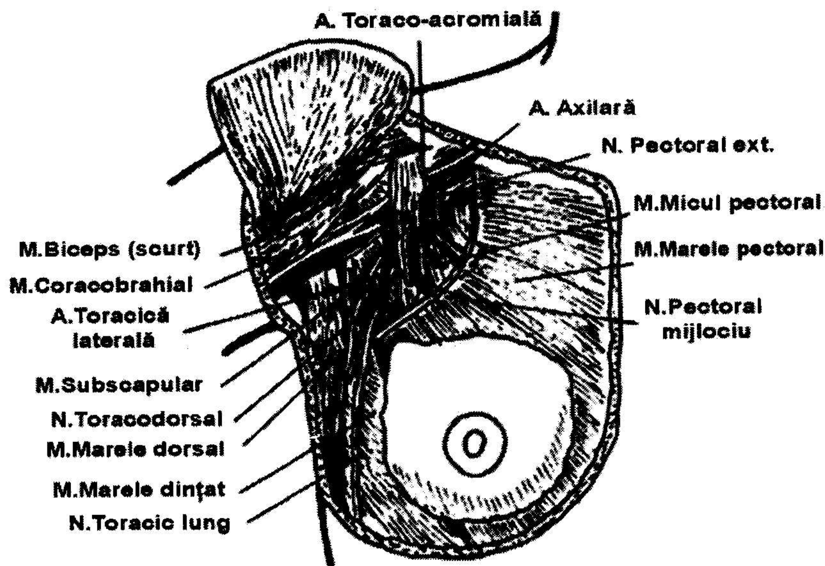


Fig. 9 Vedere anterioară a topografiei axilei. (după H. Ellis)

Acest mecanism este în întregime conservat: omologi funcționali ai ciclinei B, cdc2 și ai altor elemente ale rețelei ce reglează activitatea lor au fost identificați în diverse organisme.

Celulele mamiferelor conțin cel puțin 5 clase de cicline (de la A la E) și 6 cdks, Ciclinele C, D1, D2, D3 si E sunt mai abundente în faza Gl. Se consideră că activarea transcripțională secvențială a genelor ciclinelor și acumularea tranzitorie și activarea diferitelor complexe ciclină/cdk reprezintă mecanismele centrale pentru o serie de puncte de control în ciclurile celulare ale mamiferelor.

Ciclina Dl reprezintă un marker ce poate reflecta mai mult decît proliferarea normală. Ciclinele A sunt active în faza de sinteză a ciclului. Ciclinele B acționează la debutul fazei mitotice a ciclului celular, combinîndu-se cu cdc2 (p34) pentru formarea serinkinazei active.

Celulele epiteliale mamare umane exprimă o serie de gene ale ciclinelor implicate în diferențiere și proliferare. Este posibil ca ciclinele să posede un rol similar în reglarea proliferărilor în epiteliile mamare normale și neoplazice. După tratamente cu E, progestative sau factori de creștere mitogeni (insulina, IGF-I, bFGF) este indusă creșterea expresiei-ciclinei D1 care se menține pe toată durata fazei G1. Antiestrogenii și antiprogestativele inhibă progresia ciclului celular în faza G1 deși expresia genică este diferită. Observațiile de mai sus sugerează rolul ciclinei D1 în medierea unor cunoscute efecte hormonale asupra proliferării celulelor mamare.

Hormonii și factorii de creștere mamogeni acced pe cale vasculară, răspunsul celulelor mamare necesitînd prezența receptorilor specifici. Receptorii hormonilor steroizi sunt, în principal, proteine nucleare. Receptorii hormonilor peptidici și ai factorilor de creștere sunt receptori membranari. A fost constatată dominanța ER în cursul fazei foliculare și o predominanță a PR după ovulație (acești receptori scad în faza luteală tardivă).

Controlul creșterii, dezvoltării și funcționalității glandei mamare normale și, probabil, răspunsul endocrin al tumorilor mamare sunt mediate de hipofiza anterioară. Această activitate hipofizară poate fi argumentată:

- glanda mamară nu se dezvoltă la animalele hipofizectomizate;
- hipofizectomia induce regresia glandei mamare active;
- efectul permisiv pituitar asupra acțiunii proliferative estrogenice la femeile cu tumori maligne mamare în stadii avansate; E administrați

cazurilor cu metastaze osoase determină creşteri importante ale calciuriei; după hipofizectomie, estrogenii nu mai au efecte asupra expresiei calciului; această constatare poate fi interpretată ca argument al necesităţii factorului hipofizar, împreună cu E, în acţiunea de stimulare a creşterii tumorale; natura factorilor hipofizari este necunoscută.

Al doilea regulator important al creşterii celulare mamare este reprezentat de hormonii steroizi E şi P.

Modificările hormonale caracteristice ciclului menstrual normal induc modificări ale anatomiei şi fiziologiei sînului. Organul matur conţine doar aproximativ 20% ţesut glandular, în timpul ciclului menstrual, volumul tisular mamar creşte cu cca 20%, creşterea maximă plasîndu-se în faza luteală tardivă. Cea mai mare parte a acestei creşteri este explicată de congestia vasculară şi activarea proceselor mitotice la nivelul ţesutului neglandular. Aceste modificări se însoţesc de o creştere a sensibilităţii cutanate, elemente ce sugerează evitarea examenului clinic în cursul fazei luteale.

Estrogenii acţionează asupra creşterii celulare multiplicînd numărul mitozelor prin accelerarea sintezei ADN. Această acţiune se exercită asupra canalelor galactofore care se alungesc şi ramifică şi asupra celulelor conjunctive. E cresc vascularizaţia şi permeabilitatea capilară, induc formarea PR şi stimulează eliberarea factorilor de creştere (estromedine).

E_2 controlează distribuirea ţesutului adipos mamar şi dezvoltarea epiteliului galactoforic crescînd activitatea mitotică a celulelor cilindrice. Fără a afirma că E sunt factori de creştere pentru celulele mamare normale se poate crede că aceşti hormoni exercită un efect permisiv în informaţia mitogenă a factorilor specifici.

În timpul fazei foliculare, sub acţiunea estrogenilor, epiteliul şi celulele mio-epiteliale au un aspect monomorf care devine stratificat în timpul ovulaţiei şi secretor în faza luteală. Efectul secretor este cu atît mai marcat cu cît stimulul estrogenic şi durata acţiunii sale anterioare au fost mai intense. Cele mai importante modificări ale glandei mamare survin în faza luteală tardivă şi premenstrual. În această perioadă, epiteliul mamar dezvoltă activitatea sa secretorie de tip apocrin (activitate ce debutează imediat postovulator) cu producere de glicoproteine.

Sub influenţa creşterilor titrurilor serice de P, producerea ADN şi diviziunea celulară la nivelul epiteliului glandular ating cote de vîrf în cursul fazei luteale. Concomitent cresc secreţiile alveolare şi ductale. Ţesutul

glandular este modificat sugerînd o consistenţă pseudochistică, fapt ce constituie o dificultate în plus pentru examenul clinic practicat în această perioadă (momentul ideal al examinării este mijlocul perioadei foliculare).

Ţesutul adipos al sînului conţine aromataza, enzimă capabilă să transforme precursorii androgeni în E. Acelaşi tip tisular şi epiteliul conţin şi 17 beta-hidro-xisteroid oxidoreductaza. Cele două enzime participă la biosinteza in situ a E_2, în special în postmenopauză.

Există fluctuaţii ale activităţii aromatazei în diferite specimene de ţesut adipos prelevate de la acelaşi sîn cît si diferenţe ale acestei activităţi la nivelul ţesutului normal comparativ cu cel tumoral.

Procesul aromatizării locale poate fi influenţat de factori sistemici şi factori locali (factori serici, tipul de ţesut adipos, activitatea fibroblaştilor, prezenţa unor citokine etc.).

Condiţiile endocrine caracterizate prin hiperandrogenie (exemplu: ovarele micropolichistice) pot influenţa dezvoltarea unor procese patologice mamare prin creşterea producţiei estrogenice locale.

Date recente constată că o corelaţie directă între parametrii hormonali serici şi afecţiunile sînului are o expresie redusă. Este posibil ca o serie de substanţe să fie concentrate în fluidul ductal. La negravide, cantităţile de E_2, E, P şi PRL, în fluidul mamar, ar fi de cca 100 de ori mai mari decît în ser. Steroizii locali nu urmează fluctuaţiile concentraţiilor serice.

Aceste elemente ar favoriza o expunere prelungită a epiteliului glandular la concentraţii mari de substanţe trofice cu potenţial de stimulare a modificărilor de tip proliferativ. Cînd mecanismele prin care glanda mamară controlează prezenţa acestor hormoni vor fi elucidate, cu siguranţă, înţelegerea fiziopatologiei bolilor sînului şi posibilitatea de a le controla se vor schimba.

Acţiunea P asupra ţesutului mamar constituie obiectul unor controverse legate de posibilitatea ca un efect estrogenic nebalansat, datorat unui defect în sinteza (P) în faza luteală, să fie un factor ce ar putea fi implicat în geneza cancerului mamar. Această ipoteză este discutabilă datorită insuficientei cunoaşteri a activităţii antiestrogenice a P şi progestativelor asupra celulelor mamare umane.

Constatări recente au ajuns la concluzia că aceste celule răspund la acţiunile sinergice şi antagoniste ale E_2 şi P într-o manieră asemănătoare celei observate la nivelul endometrului.

Experimente efectuate pe animale castrate au demonstrat că administrarea dozelor mari de E induce următoarele modificări:

- proliferarea şi dilatarea lobulilor glandulari cu formare de chisti şi creştere epitelială exagerată;
- creşterea circumcanaliculară şi intralobulară a ţesutului conjunctiv;
- proliferarea sistemului tubular, dilatare, transformare chistică şi fibroză.

Aceste efecte, induse prin administrarea unor cantităţi suprafiziologice de E, pot fi comparate cu distrofia mamară fibrochistică umană. Dacă E_2 este administrat în combinaţie cu P în proporţii adecvate se observă modificările caracteristice dezvoltării normale a ţesutului mamar; Activitatea antiestrogenică a P se exercită sub următoarele forme:

1. Efecte asupra titrurilor sanguine ale E

În doze farmacologice progestativele pot scădea concentraţiile sanguine ale E prin inhibarea gonadotrofinelor şi funcţiei ovariene (Lynestrenolul, administrat femeilor cu afecţiuni mamare benigne, în zilele 10 pînă la 25 ale ciclului suprimă peak-ul ovulator al LH şi diminua concentraţiile plasmatice ale E_2 sub 50 pg/ml).

Titrurile serice ale hormonilor steroizi depind de rata producerii şi de metabolism, în premenopauză, E sunt produşi în special în ovar în timp ce, în menopauză, sinteza se realizează în ţesuturi periferice, avînd ca precursori androgenii. Tratamentul cu progestative reduce cu cca 60% cantităţile serice de androgeni.

2. Acţiuni asupra ER

Nu există dovezi directe ale activităţii progesteronice antiestrogenice realizată prin intermediul receptorilor la nivelul ţesutului uman necanceros. S-a constatat că fibroadenoamele extirpate în diferite momente ale ciclului conţin cantităţi de ER din ce în ce mai reduse pe parcursul fazei luteale. Dacă aceste cazuri sunt tratate (preoperator) cu progestative (30 de zile, 10 mg Lynestrenol/zi) se poate constata absenţa E_2R la nivelul tumorii extirpate.

3. Influenţa exercitată asupra multiplicării celulelor umane P este hormonul diferenţierii secretorii a glandei. Acţionează pe un teren în prealabil supus acţiunii E favorizînd sinteze proteice şi orientînd organizarea celulară a acinilor în sens secretor. S-a constatat că E_2 stimulează creşterea celulelor canceroase mamare T47D în cultură în timp ce Promegestonul inhibă creşterea indusă de E_2.

Unul dintre cele mai frecvent citate rapoarte privind efectele E_2 şi P asupra diviziunii celulare la nivelul sînului normal este cel al lui M. J. McManus şi C.W. Welsch, 1984. Acest raport confirmă acţiunea E_2 de stimulare a creşterii celulelor mamare normale şi lipsa acestei capacităţi pentru P. Efectul estrogenic este amplificat de prezenţa insulinei şi EGF în mediul de cultură.

Antiprogestativul RU 486 inhibă creşterea celulelor mamare normale printr-un mecanism neclarificat. Este posibil, ca şi în cazul tamoxifenului, să fie o proprietate bifazică (agonistă şi antagonistă). E_2 are o mare afinitate pentru receptorul său fapt ce sugerează că numărul receptorilor este cel mai important factor în determinarea cantităţilor de hormon disponibile în condiţii fiziologice. Alte opinii incriminează enzimele ce metabolizează hormonul ca elemente ce pot interfera legarea hormonului la receptor.

Principala enzimă antrenată în activitatea antiestrogenică este 17 beta hidroxisteroid dehidrogenaza, progesteron-dependentă, care converteşte E_2 în E_1. Receptorii au o mai mică afinitate pentru E, iar complexele disociază mai rapid. Asociat estrogenilor, P permite dezvoltarea optimă a zonelor secretorii mamare. Eutrofia mamară este condiţionată de o armonie cantitativă şi cronologică între E_2 şi P.

Prolactina este un hormon peptidic secretat de celulele specializate ale hipofizei anterioare (lactotrope) care reprezintă cca 20% din totalul populaţiilor celulare hipofizare, împreună cu GH şi HPL (HCS) constituie o familie de hormoni polipeptidici cu analogii structurale importante.

Creşterea în volum a hipofizei în timpul sarcinii se datorează în primul rînd hiperplaziei şi hipertrofiei celulelor lactotrope. Gena ce codifică PRL este localizată pe cromosomul 6 (cele ale GH şi HPL pe cromosomul 17). Expresia acestei gene este reglată de numeroşi hormoni şi factori transcripţionali.

Secreţia PRL se află, în mod normal, sub inhibiţie hipotalamică tonică (factorul inhibitor prolactinic, PIF, se găseşte în hipotalamus). Dopamina este un important element cu activitate inhibitorie prolactinică (considerată sinonim al PIF). Neuronii tubero-infundibulari hipotalamici secretă dopamină, axonii acestor neuroni se termină în vecinătatea sistemului portal hipofizar. Efectele dopaminei asupra PRL sunt bine documentate. S-a încercat stabilirea unor corelaţii între modificările activităţii dopaminei şi eliberarea PRL în condiţii fiziologice. Numeroase

studii indică faptul că dopamină este factorul inhibitor fiziologic primar.

Există şi alţi factori care inhibă secreţia PRL:

- GABA (acid gama aminobutiric) inhibă secreţia celulelor pituitare în cultură, independent de dopamină; această acţiune şi importanţa ei nu sunt clarificate din punct de vedere fiziologic;

- somatostatina, peptidă hipotalamică cunoscută pentru efectul său inhibitor asupra secreţiei GH, anulează activitatea stimulatorie a TRH şi VIP asupra secreţiei PRL;

- DKP (dicetopiperazin histidil prolina) dipeptidă ciclică derivată din TRH, capabilă să inhibe secreţia PRL in vivo şi in vitro;

- GAP (gonadotropin-releasing-hormone associated peptide) este o peptidă coprodusă cu GnRH; stimulează secreţia LH si inhibă secreţia PRL în concentraţii mai mici decît dopamina.

Mecanismele stimulatorii ale secreţiei PRL implică o serie de factori:

- PRF (prolactin releasing factor) mediază creşterea eliberării PRL indusă prin actul suptului;

- TRH (thyrotropin releasing hormone) este un stimulator al secreţiei PRL in vitro şi in vivo; induce un răspuns bifazic acţionînd asupra biosintezei şi eliberării;

- VIP (vasoactive intestinal peptide) are o acţiune independentă de a celorlalţi factori stimulatori materializată prin creşterea activităţii adenilatciclazei şi a sintezei PRL.

Sunt şi alţi factori investiţi cu acţiuni stimulatorii în secreţia PRL: bradikinina, OXT, bombesina (ale căror efecte nu sunt bine codificate, importanţa fiziologică rămînînd a fi stabilită).

În reglarea periferică a secreţiei PRL intervin:

- E stimulează hipertrofia celulelor lactotrope hipofizare şi cresc sinteza PRL prin activarea transcripţiei genice. E, intervine în reglarea sensibilităţii celulelor hipofizare la acţiunea altor factori ce influenţează secreţia PRL (reduce acţiunea inhibitorie a dopaminei, creşte numărul receptorilor TRH);

- P are efecte antiestrogenice, în special în timpul sarcinii;

- T_3 (triiodotironina) inhibă sinteza PRL, probabil la nivelul transcripţiei genice.

S-a constatat că există mai multe forme ale PRL circulante, forma predominantă fiind cea „clasică", monomerică. Proporţiile în care se

găsesc aceste diferite forme sunt dependente de condiţii fiziologice, patologice sau experimentale. Formele cu greutăţi moleculare mari sunt mai puţin active biologic.

Receptorii PRL (PRLR) mediază efectele hormonilor lactogeni. La nivelul glandei mamare, PRLR sunt implicaţi în dezvoltare şi diferenţiere. PRL influenţează în special creşterea ductală şi lobulo-alveolară. Hormonii steroizi şi lactogeni au activităţi sinergice în direcţia stimulării creşterii ţesutului mamar uman normal în cultură, în cursul ciclului menstrual, cu toate variaţiile circadiene, PRL participă la realizarea eutrofiei mamare, proces dominat de steroizii ovarieni.

PRLR uman are structura asemănătoare celei a GHR şi -a PRLR de la alte specii. O asemănare mai puţin evidentă există şi cu receptorii eritropoietinei şi ai unor citokine.

Sinergia acţiunilor PRL şi hormonilor steroizi, în cursul dezvoltării glandei mamare, efectele directe ale acestor hormoni asupra proliferării celulare in vitro sugerează faptul că celulele ţintă posedă receptori pentru ambele categorii hormonale.

Există două forme de PRLR care pot coexista şi care au, probabil, funcţii biologice diferite. Date recente indică faptul că numai forma lungă a receptorului poate stimula transcripţia genelor proteinelor laptelui.

PRL este incriminată în numeroase funcţii biologice (la diferite specii vertebrate au fost raportate peste 85 asemenea funcţii). Efectele exercitate asupra glandei mamare sunt printre cele mai bine c racterizate. PRL este necesară în toate perioadele dezvoltării acestei glande (creştere, inducţia lactogenezei, menţinerea lactaţiei).

În timpul dezvoltării mamare (pubertare), asocierea PRL, steroizi ovarieni, glucocorticoizi, GH este necesară în primul rînd dezvoltării ductale (dezvoltarea lobulo-alveolară este manifestă în special în cursul sarcinii).

Efectele sinergice ale hormonilor steroidieni şi lactogeni s-ar putea exercita prin intermediul reglării steroidiene a concentraţiilor PRLR. Rezultatele experimentelor indică faptul ea steroizii implicaţi în dezvoltarea mamară acţionează în sensul creşterii nivelelor PRLR şi, probabil, al creşterii sensibilităţii celulare la acţiunea PRL. La rîndul ei, PRL intervine în reglarea receptorilor hormonali steroizi la nivelul glandei mamare.

În mod tradiţional, dezvoltarea glandei mamare a fost considerată a fi sub control endocrin. Implicarea reglării paracrine este de dată relativ

recentă, în acest tip de reglare, agenții biologici sunt eliberați în vecinătatea celulelor țintă la care ajung prin difuziune locală.

Controlul autocrin și pafacrin al dezvoltării epiteliului mamar depinde de concentrațiile E și P din micromediu. Probabil că hormonii steroizi își exercită unele acțiuni modulînd concentrațiile factorilor de creștere și receptorilor lor. E pot crește concentrațiile TGF alfa și IGF-I dar le reduc pe cele ale TGF beta. Antiestrogenii au efecte opuse. Dezvoltarea normală a glandei mamare este influențată de interacțiuni complexe între epiteliu și stromă, modulate prin factorii de creștere autocrini și paracrini.

Receptorii factorilor de creștere de la suprafața celulei constituie o familie de proteine homologe. Legarea receptorului la un ligand specific extracelular induce o stare de activare cu dimerizarea receptorului, autofosforilare și activarea tirozinkinazei citoplasmatice. O secvență de tip „mesager secundar", incomplet înțeleasă, presupune eliberare de inozitol polifosfați și diacilglicerol, creșterea Ca^{++} intracelular, alterarea citoscheletului și inducția genelor „răspunsului imediat" de tip c-myc, c-fos și c-jun. Rezultatul stimulării prin reglare este variabil și depinde de receptorul stimulat, tipul celular, mediul în care se desfășoară aceste acțiuni. Răspunsul celular se manifestă de la proliferare la diferențiere și se poate asocia cu o creștere a motilității, producere de proteine specifice sau inhibare a creșterii.

Răspunsurile de tip autocrin și paracrin sunt considerate ca avînd roluri fiziologice: migrarea celulară embrionară și diferențierea, regenerarea tisulară, refacerea celulelor epiteliale și hematopoietice, inducerea genelor specifice pentru proteine specializate.

În perioda embrionară, interacțiunile inductive între celulele epiteliale și cele mezenchimale joacă un rol important în dezvoltarea glandei mamare. Dezvoltarea morfogenetică a epiteliului mamar este dependentă de mezenchim. Interacțiunile celulare majore mamare după naștere sunt cele dintre epiteliu și adipocite. Se discută despre posibilitatea adipocitelor în a exercita un efect inductor de creștere a epiteliului mamar. Prezența adipocitelor crește sensibilitatea epiteliului mamar la acțiunea hormonilor lactogeni.

S-a constatat că procesul creșterii celulelor mamare umane este stimulat de fibroblaști. Prezența fibroblaștilor este necesară celulelor epiteliale pentru menținerea sensibilității lor la acțiunea E.

A fost demonstrată importanţa substratului în creşterea epiteliului mamar în cultură. Colagenul tip IV creşte rata multiplicărilor celulelor mamare în mediul de cultură. Scoaterea glucocorticoizilor sau EGF din mediu determină scăderea depunerii acestui colagen în celulele epiteliale mamare. Este posibil ca sinteza acestor colageni, la nivelul ţesutului mamar, să se producă în special la nivelul componentei mezenchimale care, în continuare, să contribuie la inducţia hormonală a diferenţierii epiteliale.

Matricea extracelulară, obţinută din reziduurile tisulare insolubile, stimulează creşterea şi diferenţierea epiteliului mamar în cultură.

În ultima perioadă, au fost identificaţi şi izolaţi o serie de factori de creştere a celulelor mamare, o parte dintre ei fiind, deocamdată, insuficient caracterizaţi din punctele de vedere structural şi funcţional.

Au fost descrişi factori de origine mezenchimală:

- factor de creştere eliberat de fibroblaştii mamari cu acţiune stimulatorie a creşterii celulelor epiteliale mamare normale şi neoplazice, în cultură (J. Enami, 1983);
- factor derivat din mezenchimul salivar şi mamar embrionar; stimulează creşterea celulelor mamare embrionare şi adulte (M. Taga, 1983);
- adipocitele 3T3-L1 conţin un factor ce induce creşterea celulelor epiteliale mamare şi diferenţierea lor în cultură (J.F. Levine, F.E. Stockdale, 1985).

Factori proveniţi din ţesutul mamar tumoral:

- factor asemănător TGF, izolat din adenocarcinom mamar indus chimic (J. A. Zwiebel, 1982; M. Bano, 1983), avînd drept acţiuni stimularea producerii colagenului tip IV şi creşterea celulelor epiteliale mamare şi a celulelor renale;
- TGF izolat din linii celulare (MCF-7) provenite din ţesut carcinomatos mamar uman (D.S. Salomon, 1984).

Laptele conţine variaţi hormoni şi factori de creştere cu influenţe asupra creşterii celulelor mamare. Glanda mamară, în lactaţie, conţine cantităţi mari de pre-pro-EGF ARNm. EGF exercită importante efecte asupra creşterii celulelor epiteliale materne în cultură.

TGF beta reprezintă un subgrup al unei superfamilii de proteine implicate în reglarea creşterii, diferenţierii şi funcţiilor în diverse

organisme. Există 3 izoforme TGF beta (1,2 şi 3) cu acţiuni biologice, în general, asemănătoare, realizate prin intermediul unor receptori de suprafaţă. Date recente includ noi membri ai acestei superfamilii.

Toate ţesuturile embrionului în dezvoltare şi ale adultului exprimă concentraţii detectabile ale cel puţin uneia dintre izoforme. Proteinele receptoare ce leagă TGF beta se află la suprafaţa tuturor tipurilor celulare, cel puţin in vitro. Toate tipurile TGF beta sunt exprimate la nivelul celulelor epiteliale mamare şi ale stromei adiacente. Aceasta sugerează implicarea TGF beta în reglări de tip autocrin şi paracrin ale inhibării creşterii şi diferenţierii epiteliului ductal mamar.

Prin mijloace experimentale a fost sugerat potenţialul multifuncţional al TGF beta, probabil, componenţi cheie în semnalizarea căilor celulare ce reglează şi integrează creşterea celulară şi diferenţierea în numeroase ţesuturi şi sisteme organice.

Ca şi în cazul altor factori de creştere, efectele TGF depind de o serie de condiţii:

- natura celulei şi stadiul său de diferenţiere;
- influenţele mediului pericelular;
- compoziţia matricei extracelulare;
- acţiunile altor factori de creştere exercitate în acelaşi timp. Acţiunile manifestate in vitro pot fi, cu o extremă precauţie, extrapolate situaţiei in vivo. Aceste acţiuni sunt în legătură cu:
- proliferarea: factorii TGF sunt inhibitori puternici pentru o mare parte dintre celulele epiteliale şi ale sistemului hematopoietic şi stimulatori ai creşterii unor celule cu origine mezenchimală. Pentru unele tipuri celulare, TGF beta poate stimula sau inhiba creşterea celulară în funcţie de alţi factori de creştere prezenţi, în acelaşi timp, la nivelul substratului creşterii. Inhibarea creşterii indusă de TGF beta este, în general, reversibilă, mai puţin în situaţiile în care diferenţierea este terminată;
- diferenţierea: factorii TGF beta induc expresia fenotipului diferenţiat în unele celule şi o blochează în altele;
- funcţia: TGF beta pot regla diferite aspecte ale funcţiilor diferenţiate, efecte ce pot fi total independente de modificările proliferării celulare.

Există forme ale factorilor TGF beta active biologic şi forme latente ce nu pot fi legate la receptorii celulari fără o activare prealabilă. Mecanismul activării este complex şi insuficient cunoscut.

La nivelul matricei extracelulare şi fluidului pericelular au fost identificate o serie de proteine care pot lega factorii TGF beta activi: decorina, biglicanul, heparina, fibronectina, laminina, colagenul tip IV (în matricea extracelulară), beta-glicanii solubili, alfa 2 macroglobulina, alfafetoproteina fetală (în lichidul extracelular).

Probabil, formele active ale TGF beta acţionează local, în manieră autocrină sau paracrină în timp ce formele latente ar putea media interacţiuni la nivelul organelor ţintă la distanţă (fig. 10).

Reglarea disponibilităţilor biologice ale TGF beta, prin prisma posibilităţilor de legare la diversele proteine, este extrem de complicată. Consecinţa experimentală a acestei observaţii rezidă în faptul că identificarea TGF în ţesuturi, prin imunohistochimie sau extracţie biochimică, nu exprimă prezenţa TGF beta disponibil din punct de vedere biologic.

A fost descoperită relaţia existentă între status-ul receptorilor estrogenici şi sensibilitatea celulară la acţiunile TGF beta.

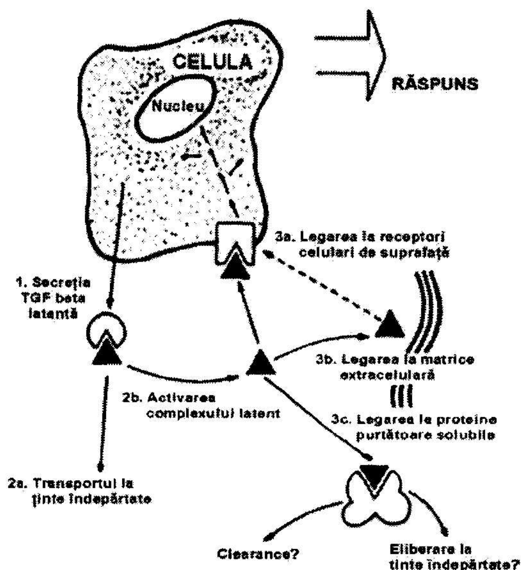


Fig. 10 Reglarea disponibilităţilor biologice ale TGF beta
(după L.M. Wakefield)

Au fost identificate 3 proteine de legare majore la nivelul suprafeței celulare. Legarea TGF beta la nivelul celular induce efecte importante asupra expresiei genice şi asupra proceselor citoplasmatice. Este posibil ca TGF beta să inducă efecte importante asupra expresiei proteinelor matricei extracelulare şi enzimelor implicate în degradarea lor. Se crede că unele efecte biologice ale TGF beta sunt mediate, parțial, prin alterări ale compoziției matricei extracelulare. Sensibilitatea tisulară mamară la acțiunea inhibitorie a TGF beta pare a fi modulată, în anumite condiții, de prezența EGF.

În condiții experimentale, s-a observat că mai mult de 95% din epiteliul glandular al glandei mamare în dezvoltare, nu se modifică deşi este influențat de concentrații mari de mitogene. Această constatare a sugerat existența unui inhibitor endogen al creşterii care previne proliferarea epiteliului (excepție făcînd regiunile terminale), în acest fel, hipertrofia ductală este anulată, între canalele mature menținîndu-se spații necesare dezvoltării ulterioare a alveolelor secretorii. TGF beta este un candidat plauzibil pentru această funcție de inhibitor endogen.

Administrarea experimentală a TGF beta, induce inhibarea dezvoltării ductale, efect reversibil şi lipsit de modificări adiacente de tip displazie sau citotoxicitate. Morfologia canalelor inhibate este asemănătoare celei a canalelor normale aflate în repaus (în privința procesului de creştere) fapt ce sugerează proprietăți endogene naturale pentru TGF beta. Aceste proprietăți au specificitate celulară (inhibarea se observă doar la nivelul duetelor şi nu asupra structurilor secretorii lobulo-alveolare).

Studii imunohistochimice au demonstrat prezența celor 3 subtipuri de TGF beta la nivelul glandei mamare umane normale, intracelular, în epiteliul lobulilor şi canalelor, extracelular, la nivelul stromei intralobulare şi în țesutul conjunctiv pericanalicular.

Celulele epiteliale mamare normale răspund la acțiunea TGF beta prin inhibarea creşterii în cultură. Există unele variații individuale în privința gradului sensibilității răspunsului dar, în general, inhibarea se observă la doze relativ scăzute de TGF beta, mai mult de 80% din populația celulară fiind inhibată la doze maxime. Activitatea inhibitorie se observă numai într-un context particular de micromediu şi arhitectură celulară, în acest context s-a ajuns la concluzia că TGF beta exogen, in vivo, este un inhibitor al creşterii activ doar asupra celulelor epiteliale

ductale de la nivelul mugurilor terminali şi nu asupra epiteliilor din alte arii ale glandei mamare.

In vitro, au fost observate efecte directe ale TGF beta, asupra diferențierii celulelor epiteliale mamare izolate. Aceste efecte sunt dirijate în sensul prevenirii diferențierii în stadiul secretor sau al blocării lactației.

Se poate rezuma reținînd că izoformele TGF beta sunt prezente în glanda mamară normală. Pe baza experimentelor, in vitro şi in vivo, au fost evidențiate rolurile lor în procese de reglare a creşterii şi a funcțiilor. Este probabil că aceste efecte locale diferă în funcție de celula țintă, de stadiul dezvoltării sau maturației. TGF beta, este creditat cu roluri în inhibarea locală a proliferării celulelor epiteliale, a supresiei proceselor de ramificare laterală şi de hiperplazie ductală.

Faptul că celulele epiteliale şi stromale exprimă, in vivo, TGF beta, ARNm, poate argumenta acțiuni de tip autocrin, paracrin sau combinate şi o potențială comunicare mezenchim-epiteliu reciprocă via TGF beta. Prin efecte autocrine sau paracrine, TGF beta este un important mediator al inhibiției creşterii tumorale induse de tamoxifen la nivelul țesutului mamar.

Retinoizii (acidul retinoic, dihidroxivitamina D_3) pot regla TGF beta şi potența efectele sale de inhibare a creşterii. Interesul recent legat de tamoxifen şi retinoizi ca agenți chemopreventivi pentru cancerul sînului a generat o mare atenție.

Factorii de creştere TGF beta, TGF alfa, EGF, bFGF au fost investiți cu acțiuni de stimulare a angiogenezei. Modificări ale colagenului şi vascularizației pot creşte densitatea glandulară fapt ce constituie un important factor de risc în dezvoltarea leziunii maligne.

Au fost identificate noi peptide cu acțiuni de inhibare a creşterii. Mammastatina reprezintă două sau mai multe peptide izolate, inițial, din mediu condiționat de celule epiteliale mamare. Are capacitatea inhibării creşterii celulelor mamare umane fără efecte asupra țesuturilor cu alte origini.

MDGI (mammary-derived growth inhibitor) este o proteină nucleară existentă în două sau mai multe izoforme, inițial purificată din glanda mamară bovină. Este exprimată de celulele alveolare mamare, expresie inhibată de EGF, fapt ce sugerează rolul MDGI în diferențierea şi creşterea țesutului mamar în lactație. Ideea utilizării terapeutice a inhibitorilor naturali şi a agenților de diferențiere specifici epiteliului mamar este

atrăgătoare. Cunoaşterea funcţiilor acestor factori este, deocamdată, rudimentară. Aceasta face necesară continuarea studiilor în vederea determinării potenţialului lor terapeutic.

Factorii de creştere insulin-like (IGF-I, IGF-II) sunt homologi structurali insulinici cu activităţi mitogene in vivo şi in vitro. Aceste peptide se caracterizează şi prin alte acţiuni care includ capacitatea de a modifica stadiul diferenţierii celulelor ţintă prin influenţarea producerii AKNm, sintezei şi secreţiei proteice.

IGF-I este sintetizat de ficat (sub controlul GH) şi are asupra epiteliului mamar o acţiune asemănătoare insulinei. Cantităţile de IGF-I cresc în timpul pubertăţii şi sarcinii (în prezenţa E), în timpul sarcinii, concentraţiile sunt proporţionale cu cele ale HPL.

IGF-I este un potenţial stimulator al creşterii ţesutului mamar şi al producerii secreţiei lactate. Plasarea sa în cultura celulară de glandă mamară bovină, în lactaţie, determină o creştere a incorporării 3H-timidinei în ADN la nivelul celulelor epiteliale secretorii, celulelor mio-epiteliale şi fibroblaştilor stromali.

În ţesutul mamar sunt prezente două tipuri de receptori: tipul 1 este identic receptorului insulinic şi are o mare afinitate pentru IGF-I; tipul 2 are afinitatea mai mare pentru IGF-II. Se pare că efectele mitogene ale IGF-I şi IGF-II sunt mediate de IGF-IR, foarte răspîndit în ţesutul normal. IGF-IIR are o semnificaţie necunosctită.

ARNm al IGF-I şi IGF-II se găseşte în cantităţi relativ scăzute în ţesutul mamar. Nu este clar în ce măsură producerea locală de IGF contribuie la creşterea şi remodelarea mamară.

IGF-I este un mediator fiziologic al creşterii normale. Funcţia IGF-II este mai puţin clarificată. IGF-I poate funcţiona într-o manieră paracrină fiind exprimat în celulele stromale. IGF-II ar putea fi implicat în mecanisme de tip autocrin.

EGF (epidermal growth factor) este o polipeptidă ce influenţează proliferarea şi diferenţierea unor varietăţi celulare. EGF şi TGF alfa pot activa EGFR şi sunt, probabil, produşi local în unele ţesuturi mai mult ca factori de creştere locali decît ca hormoni sistemici.

EGF stimulează multiplicarea celulelor epiteliale mamare şi pare indispensabil dezvoltării lobulo-alveolare. Inhibă diferenţierea secretorie (rol asemănător celui al P). Concentraţiile serice nu cresc în timpul sarcinii

iar activitatea mitogenică descrește proporțional cu diferențierea structurilor lobulo-alveolare.

Procesele celulare sunt induse de EGF prin intermediul receptorilor de membrană. EGFR (erbB-1) sunt glicoproteine ce se exprimă în 3 domenii: extracelular, transmembranar și intracelular, ultima secvență antrenînd activitatea tirozinkinazei. Stimularea sau supraexprimarea EGFR au fost implicate într-o varietate de cancere între care și cel mamar. Prezența acestor receptori reduce răspunsul la tratamentul cu tamoxifen și, în general, semnifică un prognostic rezervat.

Numărul EGFR este crescut de tiroxină și P. Un mecanism al acțiunii acestui factor de creștere ar fi stimularea sintezei de colagen tip IV (în sinergie cu corticoizii, care inhibă colagenaza tip IV) și stimularea aplicării celulelor epiteliale pe lamina bazală.

În timp ce EGF prezintă specificitate redusă în legătură cu tipul celular, FGF stimulează în special celulele stromale. Se pare ca diferitele tipuri tisulare ale glandei mamare răspund preferențial acțiunii unui factor de creștere dat. Prezența indispensabilă a mezenchimului pentru diferențierea și creșterea celulelor epiteliale subliniază interacțiunile foarte strînse între diferitele tipuri celulare ale glandei mamare.

PDGF (platelet derived growth factor) stimulează celulele stromale și ar putea fi responsabil de reacția stromală intensă prezentă la nivelul tumorilor primare. De asemenea, stimulează celulele stromei în producerea de IGF. Acțiunile biologice ale PDGF asupra componentei stromale s-ar exercita prin mecanism paracrin sau autocrin.

TGF alfa este o polipeptidă ce posedă cca 35% homologie cu EGF. Există o competitivitate între cei doi factori față de legarea la EGFR. TGF alfa poate stimula proliferarea celulară și angiogeneza.

pS2 este o proteină ce poate fi evidențiată în linia celulară MCF-7 stimulată estrogenic. Această proteină prezintă unele caracteristici asemănătoare factorilor de creștere dar funcțiile sale nu sunt cunoscute.

pS2 ar putea reflecta o cale de stimulare dependentă de activitatea steroizilor. Ca și EGFR, pS2 pare a avea o capacitate predictivă mai mare decît cea a ER în contextul aprecierii răspunsului la terapia endocrină.

pS2 a fost detectată în țesutul mamar normal (recoltat în timpul mamoplastiilor). Concentrațiile sunt mai mici decît în țesuturile

neinvadate rezultate din mastectomiile efectuate pentru carcinom. A fost detectat ARNm pS2. Cantitățile din țesutul normal au fost similare celor din țesutul neinteresat rezultat din mastectomii (în țesutul carcinomatos concentrațiile sunt de 5 ori mai mari). Diferențele de concentrații ar putea fi puse în legătură cu influențele hormonale legate de dezvoltarea sau prezența tumorală.

Important pentru clinician sunt mecanismele lactației și secreției.

Laptele este sintetizat la nivelul celulelor alveolare pe baza elementelor moleculare sangvine. Transferul precursorilor în celulele alveolare și eliminarea constituenților laptelui în lumenul alveolar se realizează pe diverse căi.

Exocitoză. Proteinele și glucidele sunt secretate prin exocitoză, proces în care membranele veziculelor secretorii fuzionează cu membrana apicală pentru a elimina conținutul. Proteinele sunt sintetizate în reticulul endoplasmic apoi deplasate în aparatul Golgi, unde, împreună cu fosfații și Ca^{++} formează agregatele ce sunt incorporate în veziculele de secreție.

Lactoza este sintetizată la nivelul aparatului Golgi prin acțiunea lactoz-sintetazei. Este eliberată în lumen tot prin exocitoză.

Secreția lipidelor – se realizează printr-un proces apocrin în care picăturile lipidice se grupează în vecinătatea membranei, ulterior fiind expulzate la nivelul zonei apexului.

Acizii grași din laptele uman au, în mare parte, lanțuri lungi și provin din alimentație sau țesutul adipos. Cei cu lanț scurt sunt sintetizați de glandă.

Difuziunea – este mecanismul prin care se realizează transportul apei și cationilor monovalenți. Mișcarea apei se face sub influența gradientului osmotic creat de lactoză. Concentrațiile Na^+, K^+ și Cl^- sunt mai reduse în lapte comparativ cu citoplasmă. Deplasarea acestor elemente spre membrana apicală este limitată prin mecanisme necunoscute.

Pinocitoza. Exocitoza – transportul imunoglobulinelor se face prin mecanism transcelular mediat de receptori. Cea mai abundentă imunoglobulină din laptele uman este IgA, în cea mai mare parte sintetizată local, în colostru și lapte se mai găsesc mici cantități de IgC, IgE si IgM.

Calea paracelulară explică prezența numeroaselor celule aflate în lapte, în timpul sarcinii, o parte din legăturile strînse intercelulare se

deschid şi permit trecerea componentelor plasmatice şi a materialului celular, în prima perioadă post partum, concentraţia celulară este 1-2xl0^{6}/ ml, ponderea deţinînd-o leucocitele (neutrofile, macrofage, limfocite). Această concentraţie se reduce evident în prima lună de lactaţie. Este probabil ca permeabilitatea complexelor joncţionale să fie reglată de factori prezenţi în secreţiile alveolare (fig. 11).

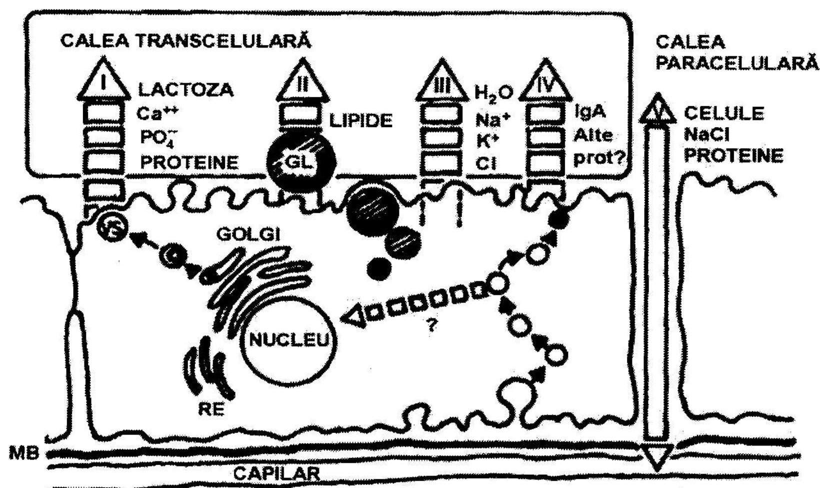


Fig. 11 Caile sintezei şi secreţiei laptelui în celula alveolari
(după AR. Fuchs)

I. Exocitoza; II. Secreţia lipidică; III. Difuziunea apei şi ionilor prin membrana apicală; IV. Pinocitoza; V. Calea paracelulară; VS - veziculă de secreţie; RE - reticul endoplasmic; GL - globul lipidic; MB - membrana bazală.

Controlul endocrin al funcţiei glandei mamare. Glanda mamară şi funcţia de lactaţie sunt apărute tîrziu în istoria evoluţiei permiţînd definirea categoriei mamiferelor. Activitatea glandei mamare este legată intim de ciclul reproducerii, hormonii ce-i controlează funcţionalitatea fiind cei implicaţi în reglarea secreţiei lactate. Intervin şi hormonii care controlează metabolismul. Glanda mamară a fost numită „oglinda sistemului endocrin". Lactaţia depinde de balanţa sensibilă a interacţiunii unei serii de hormoni. Axa hipotalamo-hipofizară intactă este esenţială pentru iniţierea şi menţinerea lactaţiei.

Activitatea glandei mamare este tranzitorie. Ciclul gestaţie-lactaţie se traduce printr-o invazie a ţesuturilor mamare anexe de către celulele epiteliale canaliculare şi alveolare în cursul sarcinii. Funcţia glandei mamare depinde în totalitate de factorii hormonali: steroizi ovarieni sau placentari, hormoni ai hipofizei anterioare, polipeptide placentare, insulina, tiroxină. Controlul endocrin al acestei funcţii este, probabil, unul dintre cele mai complexe din organism.

Iniţierea şi menţinerea producerii laptelui depind de o serie de procese, fiecare controlat de complexe hormonale specifice:

1. mamogeneza (dezvoltarea glandei mamare);
2. lactogeneza (iniţierea secreţiei lactate);
3. galactopoieza (menţinerea secreţiei);
4. galactokineza (eliberarea produsului de secreţie).

Hormonii mamogeni. Creşterea şi diferenţierea glandei mamare sunt influenţate de o varietate de hormoni. Creşterea ductală este controlată de E, GH, glucocorticoizi şi unii factori de creştere, în creşterea lobulo-alveolară intervin E, GH, PRL, P, glucocorticoizii.

Cunoştinţele privind hormonii mamogeni la om sunt limitate şi derivă, în special, din studiul pacientelor cu anomalii genetice ale funcţiilor gonadală şi pituitară.

Importanţa hormonilor ovarieni este certă pentru că ei iniţiază dezvoltarea sînului la cazurile cu insuficienţă gonadală sau la animalele ovariectomizate înaintea pubertăţii. Aceste efecte nu se realizează decît în prezenţa hipofizei. E stimulează eliberarea PRL şi sensibilizează glanda mamară la acţiunea acestui hormon.

Placenta umană produce HPL, hormon asemănător structural şi biologic hormonilor GH şi PRL. Deşi acţiunile mamotrope ale HPL au fost demonstrate, rolul său în mamogeneza normală n-a fost clarificat. Continuarea mamogenezei, în absenţa PRL, (condiţii experimentale) argumentează rolul fiziologic al HPL în creşterea si diferenţierea glandei mamare în cursul sarcinii.

Rolul GH nu este stabilit cu certitudine (au fost raportate cazuri cu dezvoltare mamară normală în absenţa acestui hormon). GH ar asigura o bună dezvoltare a canalelor galactofore în sinergie cu E şi PRL. Administrarea GH creşte semnificativ producţia lactată la bovine printr-un mecanism indirect ce presupune o creştere a concentraţiilor sistemice ale IGF-I.

Factorii de creştere (EGF, IGF) susţin procesul mamogenezei.

Androgenii au un presupus rol în troficitatea acinilor, rol ce n-a fost probat. În doze farmacologice, nu au activitate de tip progestativ antiestrogenică. În doze mai mari, sau în administrare prelungita induc hipomastia.

Efectele HGG asupra epiteliului mamar au fost testate pe liniile celulare epiteliale mamare umane MCF-1 OF (linie eeteiară necanceroasă) şi MCF-7, linie celulară derivată doi carcinom mamar metastatic. Tratamentul cu HCG inhibă creşterea celulelor MCF-1 OF, inhibiţie dependentă de doză. Acest tratament induce o creştere a ARNm al inhibinelor alfa şi beta (amplificarea nu este manifestă pentru ARNm TGF alfa şi TGF beta). HCG stimulează, deci, sinteza inhibinei în celulele epiteliale mamare.

Inhibina ar putea acţiona ca un mediator local al activităţii HCG. Deşi la nivelul epiteliului mamar nu s-au descris receptori specifici, a fost demonstrat un efect hormonal direct, mediat de receptorii de tip LH. Legarea la aceşti receptori activează proteina Gs care stimulează adenilciclaza. Creşterea AMPc stimulează proteinkinaza AMP c-dependentă determinînd creşterea sintezei şi secreţiei steroizilor.

Producerea inhibinei este, de asemenea, reglată pe calea AMPc. Acest fapt sugerează că sinteza inhibinei, prin stimulare HCG, în celulele epiteliale mamare se realizează prin acelaşi mecanism.

Elementele stromale, în mod deosebit ţesutul adipos, par a avea un rol activ în dezvoltarea elementelor glandulare cu atît mai mult cu cît interacţiunile dintre celulele alveolare, ductale şi stromale sunt necesare creşterii normale. Ţesutul adipos facilitează creşterea celulelor mamare în cultură şi previne fuzionarea canalelor. Posedînd E şi ER, acest ţesut pare a avea un rol mai important decît se credea.

Efectele hormonilor mamogeni sunt mai puţin eficiente in vitro decît in vivo. Această observaţie sugerează necesitatea unei activităţi sinergice a factorilor de creştere mamari şi extramamari.La sfîrşitul sarcinii, fiecare sîn are o greutate de cca 400g. Factorii ce contribuie la această dezvoltare sunt: hipertrofia vasculară, a celulelor mio-epiteliale şi ţesutului conjunctiv, depunerea de grăsime, retenţia de apă şi electroliţi.

Hormonii de lactaţie. Procesul lactogenic necesită o glandă mamară complet dezvoltată, prezenţa PRL, glucocorticoizilor, insulinei, hormonilor tiroidieni şi, probabil, a GH, scăderea E şi P.

În timpul sarcinii HPL substituie activitățile PRL și GH hipofizari. HPL își motivează denumirea prin activitatea lactogenică demonstrată experimental. Nu există evidențe ale acestei activități la om, in vivo. HPL are acțiuni mamotrope, stimulează creșterea epiteliului ductal în fragmentele de glanda mamară umană în timpul lactației. Se pare că rolul acestui hormon la nivelul glandei mamare umane este cel de stimulare a proliferărilor mai mult decît al secreției lactate.

Deși nu posedă efecte lactogene, insulina și tiroxina au efecte permisive în acest proces. Hormonii tiroidieni cresc secreția lactalbuminei. Hormonii steroizi au efecte sinergice cu ale PRL de mamogeneză. Acești hormoni inhibă acțiunea lactogenă a PRL. După naștere, se produce o scădere rapidă a HPL și hormonilor steroizi, hormoni care, în timpul sarcinii, antagontzează efectele PRL asupra epiteliului mamar. Se consideră că scăderea P este esențială pentru instalarea secreției lactate. Această idee este argumentată de acțiunile P în direcțiile inhibării secreției și blocării efectelor PRL ca efector mamar.

Secreția hipotalamică a PIF în sistemul port hipotalamo-adenohipofizar scade, fapt ce facilitează secreția hipofizară a PRL.

Lactogeneza se caracterizează prin activitatea sintetică a glandei. Componentele laptelui se află în lumen (lactogeneza I). La naștere, sinteza este intens amplificată și se însoțește de o marcată hipertrofie a celulelor epiteliale mamare (lactogeneza H).

PRL este hormonul lactogen pentru multe specii studiate. Injectarea PRL induce lactogeneza I la animale la care hipofiza, SR și ovarele sunt suprimate. Același efect se observă prin adăugarea PRL în cultura de țesut mamar. Efectul lactogenic al PRL se exercită direct asupra celulelor epiteliale și poate fi amplificat de prezența altor hormoni (GH, corticoizi).

Lactogeneza II se instalează odată cu modificările hormonale induse la naștere. Această perioadă se caracterizează prin creșterea evidentă a PRLR la nivelul celulelor mamare și prin creșterea nivelelor plasmatice ale PRL.

PRL determină transcripția genelor proteinelor laptelui la nivel genomic și favorizează translația ARNm. Genele ce codifică alfa lactalbumina și cazeinele au elemente reglatorii care sunt recunoscute prin mesajul prolactinic transmis de la nivelul legării hormonului cu receptorul său membranar. Corticosteroizii au un efect sinergic. P are un efect inhibitor asupra PRL la nivelul transcripției genice. Acțiunea P este

legată de prezenţa receptorilor în celulele mamare, numeroşi în timpul lactogenezei I, aproape dispăruţi în timpul lactaţiei.

Hormonii lactogeni îşi exercită rolurile asupra mecanismelor celulare responsabile de sinteza componentelor laptelui. Insulina creşte volumul reticulului endoplasmatic, acţiune stabilizată de corticoizi. PRL participă la polarizarea elementelor celulare.

Toţi hormonii metabolismului matern sunt implicaţi, cel puţin indirect, în întreţinerea secreţiei lactate. Relaţia dintre PRL şi menţinerea lactaţiei instalate este neclarificată. Administrarea bromocriptinei, în primele zile după naştere, determină scăderi ale PRL care, de obicei, se însoţesc de anularea secreţiei lactate. Dacă eliberarea PRL este stimulată (metoclopramide-antagonist dopa-minergic, TRH) apar fenomene de angorjare prin creşterea volumului secreţiei. Cu toate acestea, o relaţie cantitativă precisă între concentraţiile sistemice naturale ale PRL şi rata secreţiei lactate nu este bine documentată la om.

Hormonii galactopoietici. La femeia care alăptează, PRL pare a fi singurul hormon galactopoietic important. Inhibarea selectivă a secreţiei PRL cu ajutorul bromocriptinei inhibă lactaţia. Hormonii metabolici şi glucocorticoizi sunt necesari secreţiei lactate continui fără a fi necesare concentraţii mai mari decît cele din afara puerperaiităţii.

Cel mai important hormon lactogen şi galactopoietic, PRL, este secretat în cantităţi crescute în timpul sarcinii. Creşterea devine marcată în timpul naşterii. În sarcină cantităţile mari de E stimulează sinteza şi eliberarea PRL. După naştere E scad. Aceeaşi scădere se observă şi pentru concentraţiile plasmatiee ale PRL. Pentru menţinerea acestor concentraţii intervine actul suptului care iniţiază atît reflexul golirii glandei cît şi pe cel al eliberării PRL.

Eliberarea PRL este controlată de neuronii dopaminergici hipotalamici care menţin eliberarea tonică a dopaminei de la nivelul eminenţei mediane în sistemul port şi în plexul capilar al lobului anterior. Dopamina inhibă eliberarea PRL în timp ce actul suptului anulează această influenţă. Efectul suptului este mediat de neuronii dopaminergici în hipotalamus. Fiecare supt se asociază unei creşteri rapide a PRL plasmatice. PRL atinge un peak în 20-40 min. şi revine la concentraţiile bîzîie în 3-4 ore.

Secreţia lactată continuă depinde de concentraţiile crescute de PRL şi acestea de frecvenţa alăptărilor. După naştere, o întîrziere de 1-2 zile a

începerii alăptării diminua receptivitatea hipofizară la stimulul eliberării PRL. Pentru stabilirea lactației este foarte importantă punerea nou născutului la sîn cît mai devreme posibil. Practica utilizată în unele spitale în a începe alăptarea după 24-48 ore trebuie abandonată. Acest fapt este important mai ales pentru lehuzele care au născut prin operație cezariană, la care accentuarea secrețiilor de OXT și PRL, legată de nașterea pe căi naturale, lipsește.

Creșterea concentrațiilor plasmatice ale PRL, indusă de actul suptului, prezintă variații individuale și diurne și este maximă în timpul nopții (valorile cele mai scăzute se înregistrează în cursul dimineții).

Eliberarea PRL în laptele intraalveolar este maximă în timpul lactogenezei apoi scade dar rămîne detectabilă pînă la întreruperea alăptării. Prezența PRL în lapte ar putea influența funcțiile mamară (inițierea și menținerea lactației) și intestinală (a nou născutului) prin influențarea schimburilor în cadrul absorbției.

Pe măsură ce durata lactației crește inducerea concentrațiilor plasmatice ale PRL prin actul suptului diminua. Pentru a fi menținute concentrații plasmatice ridicate trebuie să se practice minimum 6 alăptări zilnic.

Hormonii galactokinetici. Laptele acumulat în lumenul alveolar nu poate trece (pasiv) în canale. Este necesară contracția celulelor mio-epiteliale perialveolare. Aceste celule comprimă alveolele dirijînd laptele în sistemul ductal. Cel mai important hormon galactokinetic este OXT. Este stabilit faptul că OXT este stimulul fiziologic ce activează celulele mio-epiteliale și permite evacuarea laptelui de la nivelul glandei. Vasopresina posedă numai 1/50-1/100 din potențialul OXT.

Ca și celulele miometrului, mioepiteliocitele posedă OXTR specifici. După naștere, se observă o creștere marcată a numărului acestor receptori. Eliberarea OXT, la nivelul neurohipofizei, se află sub control nervos și, în timpul lactației, stimulul este reprezentat de actul suptului. Inervația senzitivă este cea areolo-mamelonară și reprezintă zona de start a căii aferente a acestui reflex neuroendocrin. Etapele ulterioare ale acestui circuit sunt: măduva, coloanele antero-laterale, hipotalamus (nucleul paraventricular), tractul hipotalamo-hipofizar, hipofiza posterioară.

Evacuarea alveolară adecvata este esențială pentru lactația normală din doua motive: furnizează laptele nou născutului și asigură continuarea

secreţiei lactate (în alveolele golite). Celulele alveolare, aplatizate în alveolele destinse, îşi încetează activitatea secretorie şi sunt supuse rapid unor modificări degenerative.

Tratamentul cu OXT, în primele zile de lehuzie, este util în cazurile cu angorjare mamară. Eliberarea OXT, în timpul suptului, favorizează şi contractilitatea uterului necesară drenajului tohiilor şi involuţiei.

Involuţia glandei mamare este rapidă în cazul femeilor care nu alăptează, în perioada ce urmează alăptării, involuţia este gradată şi se realizează în timp. Acest proces este explicat de anularea secreţiei prolactinice. La aceasta se adaugă factori mecanici şi factori locali.

Consecinţele endocrine ale lactaţiei – *amenoreea* – are o durată mai mare la femeile care alăptează. Posibilitatea apariţiei unei noi sarcini este exclusă o perioadă. Protecţia contraceptivă oferită de amenoreea de lăctaţie este comparabilă cu cea asigurată prin metodele contraceptive orale şi de barieră.

În cazul femeilor care nu alăptează, ovulaţia reapare în intervalul 7-10 săptămîni post partum. La cele care alăptează, intervalul anovulator este variabil şi depinde de frecvenţa zilnică a episoadelor alăptării şi de starea de nutriţie.

Ovulaţia precede prima menstruaţie la mai mult de jumătate din femeile care alăptează (aspect decelat prin mijloace de investigaţie: biopsii de endometru, citologie vaginală, mucus cervical, temperatură bazală). Cu cît durata lactaţiei creşte, sîngerările anovulatorii, manifeste înaintea reluării ovulaţiei, devin mai frecvente.

Dozări ale P plasmatic, efectuate femeilor ce alăptează, au permis desprinderea concluziei că prima ovulaţie este urmată de o fază luteală neadecvată, considerată, în 40% din cazuri, incompatibilă cu fecunditatea. La femeile ce nu alăptează această situaţie este mai frecventă (75%).

S-a pus problema utilizării *contracepţiei* înainte de reapariţia menstruaţiei. Răspunsul este pozitiv pentru că prima ovulaţie se caracterizează prin fecunditate în 10-13% din cazuri. Contraceptivele orale ce conţin estrogeni pot fi utilizate pentru că foarte mici cantităţi de steroizi apar în lapte. Se consideră că aceste preparate nu pot inhiba lactaţia stabilită.

Progestativele trec în lapte şi în sîngele nou născutului dar fără semnificaţie.

Lactația nu este afectată de DIU. Inserțiile realizate imediat post parfum se însoțesc de 20-30% eliminări. De aceea manevra inserării trebuie făcută la 6-8 săptămîni de la naștere. Se consideră că riscul perforațiilor este mai măre cînd DIU se insera femeilor care alăptează.

Amenoreea ce însoțește lactația este explicabilă prin intervenția unor factori: disfuncția hipotalamică, absența răspunsului hipofizar, status-ul ovarian refractar stimulului gonadotrop. Aceste modificări sunt legate de sărcină și lăctație.

La ambele categorii de femei (în funcție de alăptare) răspunsul hipofizar la acțiunea GnRH este suprimat în lehuzie. El se instalează gradat în perioada ce urmează primelor 6 săptămîni.

Concentrațiile plasmatice mari ale PRL explică absența răspunsului. Nivelele estrogenice sunt scăzute cu toate că FSH este normal. Scăderea numărului alăptărilor determină revenirea PRL la titrurile din afara sarcinii. Concentrațiile estrogenice cresc, ele fiind urmate de vîrfuri de secreție ale LH, de tip ovulator. Variabilitatea instalării ovulației este legată, desigur, și de procesul foliculogenezei.

Homeostazia calciului. Metabolismul calcic în perioada lactației umane este incomplet cunoscut. Au fost constatate creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale calcitoninei dar și valori normale (la animal există creșteri evidente). Status-ul paratiroidian pare normal (apreciat prin concentrațiile plasmatice ale PTH).

Mamele adolescente prezintă riscul demineralizații osoase datorită necesarului propriu de calciu și aportului insuficient. Femeile cu osteoporoză preexistentă prezintă același risc.

În cazul femeilor cu aport exogen de vitamină D normal, creșterea absorbției intestinale poate acoperi necesarul de calciu din lapte, modificările osoase în cursul sarcinii și alăptării fiind reduse. Creșterea producerii 1,25-dihidroxi-vitaminei D_3, constituie o parte din mecanismul adaptării la necesarul de caciu. În prima jumătate a sarcinii, a fost observată o creștere a formării 1,25 - dihidroxi colecalciferolului, în special în placentă, fapt ce determină o balanță calcică pozitivă în sectorul matern, în a doua jumătate a gestației, crește transferul spre făt iar suplimentarea prin aport matern se ridică la cca 40%. A fost constatată o corelație semnificativă între compușii vitaminei D în plasma maternă și lapte.

Compoziţia laptelui. În timpul sarcinii, in lumenul alveolar se găseşte o secreţie, precolostru, formată din material celular şi exsudat plasmatic ce conţine imunoglobuline, lactoferină, serumalbumine, Na^+, Cl^- şi mici cantităţi de lactoză. După naştere, acest material, devenit colostru, este secretat 3-4 zile, cca 40 ml/zi, în acest interval se instalează o secreţie intensă a epiteliului alveolar, o creştere a volumului secreţiei, a cantităţilor de proteine şi lactoză. În primele 10-14 zile, compoziţia laptelui se schimbă gradat pînă la maturaţie.

Compoziţia laptelui uman variază în diferite stadii ale lactaţiei, diferite momente ale zilei, chiar între cele două glande. Cele mai evidente diferenţe sunt cele privind concentraţiile lipidelor. Aceste concentraţii cresc pe măsură ce durata lactaţiei se măreşte, creştere legată de amplificarea necesităţilor calorice ale copilului.

Stadiul lactaţiei influenţează şi componentele proteică, glucidică şi minerală. Iniţial, concentraţiile în proteine şi clorură de sodiu sunt mari apoi scad. Dieta proteică pare a influenţa mai mult volumul secreţiei lactate decît compoziţia sa proteică. Concentraţia în lactoză creşte rapid în prima săptămînă apoi lent.

Gravidele care nasc prematur au o secreţie lactată ce prezintă o serie de particularităţi:

- concentraţii ale compuşilor proteici mai mari şi ale lactozei mai mici (această diferenţă persistă 3-5 săptămîni necesarul proteic al prematurului fiind mai mare decît cel al nou născutului la termen);
- concentraţiile acizilor graşi sunt mai mari (necesari şi suficienţi pentru dezvoltarea ţesutului cerebral);
- laptele lehuzei care a născut prematur conţine aminoacizii esenţiali consideraţi foarte importanţi pentru dezvoltarea acestei categorii de nou născuţi;
- concentraţiile de Ca^{++} şi fosfor sunt inferioare, de aceea suplimentarea acestor elemente este recomandată.

Colostrul şi laptele conţin o varietate de proteine, peptide şi steroizi care sunt active biologic. O parte din hormonii şi factorii de creştere prezenţi în lapte au concentraţii mai mari decît cele plasmatice materne. Unii sunt transportaţi rapid, din circulaţia maternă, fără modificări ale structurii sau activităţii. Alţii par a suferi modificări (glicozilare, fosforilare, proteoliză) la nivelul glandei mamare şi/sau laptelui.

Se presupune că alte categorii (hormoni tiroidieni, RLX, factor de eliberare PTH, E, GnRH, PRL, IGF, EGF, substanţe bioactive nehormonale) sunt sintetizate la nivelul glandei mamare.

Funcţiile unor substanţe bioactive din lapte nu sunt bine cunoscute. Ele pot influenţa dezvoltarea şi funcţia mamară. Menţinerea şi încetarea lactaţiei, involuţia mamară par a fi influenţate de variaţii factori de creştere sau inhibitori ai creşterii. Agenţii bioactivi din lapte intervin în transferul substanţelor nutritive şi în reglarea creşterii şi diferenţierii ţesuturilor neonatale.

În colostrul sau/şi laptele uman au fost identificate următoarele categorii hormonale: glucocorticoizi (concentraţii mai mici decît cele plasmatice), E (scad în primele 5 zile apoi se menţin în concentraţii stabile cea 6 săptămîni), P (scade evident după 24 ore de la naştere, fapt pus în legătură cu rolul său în debutul secreţiei lactate), GnRH, GRH, TRH, TSH, T_4 şi T_3.

PRL se află în laptele uman sub mai multe forme moleculare cu variate aspecte ale imunoreactivitaţii şi activităţii biologice. Aceste varietăţi prolactinice ar contribui la conturarea imunităţii active a nou născutului prin modularea funcţiei imunitare şi a expresiei antigenelor de suprafaţă a seturilor celulare specifice.

Laptele uman conţine factori de creştere. IGF-I este sintetizat de fibroblaştii ţesutului mamar. Secreţia mamară conţine cantităţi mari de precursori ai EGF fapt ce sugerează sinteza locală a acestui factor de creştere. Concentraţiile EGF în laptele uman nu se modifică în funcţie de perioada lactaţiei. EGF şi TGF alfa stimulează proliferările celulare.

În secreţia lactată umană au fost identificaţi şi alţi factori de creştere: MDGF-1 (Mammary-derived growth factor-1), bFGF (Basic fibroblast growth factor) precum şi factori inhibatori ai creşterii.

În laptele uman au fost identificate diferite forme de eicosanoizi: PGE, PGF, TxB2, 6 ceto-PGF 1 alfa, TxA2, PGI2. A fost sugerată funcţia citoprotectivă pentru intestinul nou-născutului.

Aspecte imunologice ale alăptării. Glanda mamară face parte dintr-un sistem specific adaptat pentru a conferi nou născutului protecţia faţă de infecţiile gastrointestinale şi respiratorii.

Nou-născutul uman este mai puţin dependent de secreţia lactată maternă pentru că placenta umană este permeabilă transferului IgG

(placenta altor mamifere este impermeabilă). La naștere, nou-născutul posedă imunitatea ce reflectă „experiența" maternă. IgA nu este transmisă. Deoarece nou-născutul este agamaglobulinemic la nivelul suprafețelor mucoaselor protecția asigurată prin IgA, prezentă în colostru și lapte, este esențială pentru stabilirea apărării imunologice antimicrobiene. Formele secretorii ale IgA constituie protecția față de pasajul microorganismelor în circulația sistemică. IgA reprezintă 90% din imunoglobulinele conținute în colostrul și laptele uman.

Membranele mucoaselor nou-născutului, în special prematur, sunt permeabile pentru antigene și microorganisme, favorizînd accesul antigenelor intestinale în circulație. Legarea IgA la suprafața mucoaselor previne pasajul antigenelor prin epitelii. Colostrul conține factori adiționali necesari maturării barierei intestinale a nou-născutului.

Laptele uman conține un număr de factori imunologic activi – IgA, IgG, IgM, IgE, componente secretorii libere, mediatori imunosecretori (complement C_3, C_4, factori chemotactici), factori nespecifici (lactofermă, lizozom, lactoperoxidază), componente celulare (cca 100.000/ml). Conținutul în imunoglobuline este maxim în prima săptămînă apoi scade pe măsură ce crește producția proteinelor specifice din lapte.

Flora predominantă a copiilor hrăniți la sîn este constituită din Lactobacillus bifidus, element ce suprimă dezvoltarea florei patogene. Anticorpii constituie o componentă foarte importantă în colostru și lapte.

Celulele prezente în glanda mamară și secrețiile sale reprezintă subpopulații leucocitare selectate din celulele migrate din țesutul limfoid intestinal sau bronșic care au capacitatea secretarii anticorpilor într-o manieră independentă de contactul cu antigenele locale. Ele reflectă răspunsul imunologic al mamei față de agenții mediului înconjurător și, deci, și răspunsul nou-născutului.

Cele mai numeroase celule în lapte (70-80%) sunt monocite cu capacități fagocitare. Neutrofilele reprezintă 15-20%, cca 10% fiind celule B și limfocite T. Celulele inflamatorii diferențiate, în general, lipsesc. Laptele uman asigură protecția față de agenții patogeni intestinali și respiratori, în laptele uman infectat au fost decelați agenți patogeni de tipurile: rubeolă, hepatită B, citomegalovirus, HIV. Infecția neonatală cu aceste virusuri n-a fost demonstrată. Interesul privind secreția lactată ține de particularitățile sale nutriționale și imunitare. Progresele

incontestabile realizate în ameliorarea valorii nutriționale a laptelui artificial destinat prematurilor nu reușesc să înlocuiască factorii de apărare antiinfecțioasă existenți în laptele femeii.

Funcționalitatea acestor factori, la nou-născut, este stabilită (exemplu: IgA previne aderarea virusurilor la celulele epiteliale intestinale și contribuie la protejarea față de absorbția intestinală a proteinelor străine).

A fost stabilită prezența EGF în laptele uman. Factorii de creștere de tip insulinic sunt, de asemenea, prezenți, în secreția lactată se află și cantități importante de proteine ce leagă IGF. Probabil, aceste proteine sunt produse și de țesutul mamar.

Prezența și rolul factorilor de creștere au crescut interesul pentru cercetarea privind calitățile laptelui matern, recoltarea și conservarea sa în sensul ameliorării calităților produsului colectat și distribuit prin băncile de lapte.

Dieta maternă și alăptarea. Multe dintre femeile care alăptează sunt interesate de dietă și de creșterea în greutate atît timp cît trebuie „să mănînce pentru doi". Recomandarea aportului energetic de 2750 cal/zi pentru o femeie de 55 kg, în timpul alăptării, pare exagerată pentru o populație sedentară, în timpul sarcinii, organismul matern depozitează 2-4 kg grăsimi care sunt mobilizate în timpul alăptării și de care trebuie să se țină cont atunci cînd se calculează dieta (cca 50% din acizii grași ai laptelui au originea în depozitele tisulare). O dietă ce asigură 2350±250 cal/zi, pentru o femeie de 60 kg, reprezintă un aport energetic adecvat revenirii la greutatea anterioară sarcinii.

Suprimarea lactației. Se utilizează bromocriptina, agonist dopaminergic, inhibator al eliberării PRL. Este eficientă în suprimarea lactației (post partum) chiar dacă, uneori, secreția lactată poate reveni după încetarea administrării drogului. Posologia: 2,5mg de două ori pe zi, 14 zile. Efectele secundare: grețuri, vărsături, hipotensiune, vertije. Numeroși practicieni consideră că bromocriptina nu trebuie utilizată de rutină. Absența stimulului reprezentat de supt poate determina încetarea lactației în aproximativ o săptămînă fără utilizarea medicației. Bromocriptina (Parlodel) se utilizează și pentru prevenirea instalării lactației. Administrarea începe în sala de nașteri și continuă 14 zile, un comprimat dimineața și seara, în timpul meselor, 1,5 comprimate în două prize, 4 zile, 0,5 comprimate în două prize, 3 zile. În faza automatismului mamar, inhibitorii

PRL sunt ineficienţi pentru că hormonul are concentraţii sanguine mici. Se va proceda la golirea cît mai atentă a sînilor aplicarea de bandaje, restricţie hidrică.

Medicamentele şi alăptarea. Pasajul medicamentelor în lapte urmează regulile generale ale transferului la nivelul membranelor. Intervin o serie de factori:

- concentraţiile plasmatice materne (dependente de posologie, cale de administrare, eliminări);
- caracteristicile medicamentului: greutate moleculară, liposolubilitate, legare proteică, pH;
- calitatea laptelui (colostru, secreţie lactată propriu-zisă, variaţii diurne, variaţii cantitative, caracteristicile fluxului sanguin mamar);
- elemente legate de nou-născut: cantitate de lapte ingerată, pH şi floră intestinală, legarea proteică, funcţiile renală şi hepatică.

Aceste consideraţii farmacologice sunt teoretice. Unele caracteristici predomină pentru anumite grupe de medicamente (exemplu: legarea proteică este factor esenţial pentru pasajul beta-blocantelor).

Informaţiile privind transferul medicamentelor şi prezenţa lor în secreţia lactată se bazează pe dozarea în lapte şi în plasma maternă şi a copilului. Valoarea interpretărilor depinde de modul recoltării laptelui la fiecare supt, măsurarea cantităţii totale de lapte ingerată în 24 ore, orarul prizelor de medicamente. La acestea se adaugă supravegherea imediată şi pe termen lung a copilului. Studii recente aduc informaţii asupra unor grupe de medicamente. Cel mai frecvent, studiile sunt realizate pornind de la un număr limitat de cazuri în perioade de timp limitate, în general, medicamentele se detectează în cantităţi mici în lapte, riscul imediat fiind redus. Riscurile pe termen lung nu sunt cunoscute (exemple: corticoizii, hormonii de alte categorii, medicamentele ce acţionează la nivelul SNC, drogurile antihipertensive etc).

În practică putem fi confruntaţi cu situaţii de tipurile:

- o mamă a primit un tratament de lungă durată, indispensabil ei: această terapie, aplicată în cursul sarcinii, este urmată după naştere; mama respectivă poate alăpta?
- ce tratamente sunt permise în perioada alăptării?
- nou-născutul alăptat poate prezenta un sindrom inexplicabil; un eventual medicament utilizat de mamă, ar putea fi explicaţia?

Pentru primele două situații, decizia alăptării depinde de nivelul riscului pentru copil comparat cu beneficiul alăptării (afectiv, imunitar, alimentar). Astfel, excluzînd medicamentele cu risc crescut (contraindicate), aprecierea se face de la caz la caz. Argumentele farmacologice ale riscului se materializează în special prin: susceptibilitatea pasajului maxim, existența metaboliților activi, eliminare îndelungată.

În fapt, ar trebui să existe puține contraindicații pentru alăptarea maternă căci motivele imperative de tratament sunt rare în cazul femeilor care alăptează. Adesea, este posibilă alegerea unui medicament compatibil cu alăptarea.

Două aspecte trebuie reținute ca fiind de bun simț medical:

- femeilor care alăptează li se vor face cît mai puține prescripții de medicamente;

- aceste femei vor fi avertizate asupra reținerii față de: substanțele excitante (cafea, tutun) în doze mari, băuturi alcoolizate, automedicație, produșii cu aplicare locală (regiunea mamară).

Exemplificăm tipuri de medicamente considerate contraindicate în timpul alăptării: anticanceroase, anticoagulante și antidiabetice orale, antitiroidiene de sinteză, cloramfenicol, atropină, bromuri, danazol, indometacin, fenilbutazona, sulfamide, tetracicline, litiu etc.

Cea mai mare parte dintre antibiotice, trecînd în laptele matern, pot modifica flora intestinală și statutul imunitar ale nou-născutului. Față de aceste medicamente vor fi luate în considerație gravitatea infecției materne, eventualitatea întreruperii temporare sau definitive a alăptării.

Datele farmacologice și clinice referitoare la neuroleptice și antidepresive sunt insuficiente. Administrarea lor trebuie să fie realmente eficientă pentru mamă și fără risc pentru copil.

Aspecte psihologice ale alăptării. Este foarte greu să disociezi diversele aspecte legate de sîn: sursă de hrană a copilului, organ ce poate fi afectat de procese patologice, motivație erotico-sexuală, suport al abordării estetice. Sînul este un „obiect", un spațiu care nu este numai locul întîlnirii mamei cu copilul ei, mai mult, este locul în care condițiile de matern și feminin se confundă, își aparțin, se separă, se interferează.

Experiența alăptării este și o experiență umanizantă pentru că ea favorizează contactul deplin între două ființe, una abia născută, alta deja

constituită. Această întîlnire oferă copilului ocazia identificării cu o persoană umană prin cuvintele care i se adresează şi prin tot ce i se oferă: laptele ce-i constituie hrana, sînul, sursa laptelui, mamelonul ţinut în gură şi cu care se joacă, faţa pe care o soarbe din priviri, mirosurile corpului care-l protejează.

Există situaţii în care superpoziţia, prin elementul glandă mamară, calităţilor de femeie şi mamă nu poate fi realizată. Acest conflict este încă de nedepăşit pentru un număr de femei cu toate că informaţia ştiinţifică le vorbeşte despre aportul de anticorpi, iar analizele biologice demonstrează că laptele cel mai adaptat este cel al mamei (în deceniul 80-89, în maternităţile din Paris, cifrele femeilor ce alăptau variau între 54 şi 62%).

Dacă se procedează la chestionarea mamelor privind motivaţia alăptării pot fi înregistrate numeroase şi variate răspunsuri, uneori neaşteptate. Pentru exemplificare: „este bun, este natural", „doresc să încerc", „mama ne-a hrănit la piept", „am mai alăptat". Aceste răspunsuri, pozitive pentru actul alăptării, au ca substrat diverse raţionamente: o anumită reţinere faţă de produsele artificiale, cunoaşterea calităţilor laptelui matern, dorinţa apropierii de noul născut, continuarea unei tradiţii familiale, un anumit sentiment de culpabilitate faţă de o sarcină şi naştere care n-au avut evoluţii normale etc.

Reţinerea sau refuzul direct faţă de actul alăptării se justifică în diverse moduri, uneori mascînd adevăratele motive (exemplu: preocuparea pentru injuriile fizice – vergeturi, deformarea sînilor – pe care le-ar induce alăptarea) într-o postură în care femeia trebuie să fie înainte de toate o bună mamă. Educaţia privind alăptarea (în special femeilor ce se vor afla pentru prima dată în această situaţie) trebuie făcută în timpul sarcinii (fiziologia laotoţiei, tehnica alăptării, elemente morfologice ale sînilor etc.). Personalul de îngrijire din maternităţi trebuie să supravegheze cu atenţie alăptarea şi să prevină eventualele complicaţii, mai ales, să creeze convingerea asupra respectării regulilor după externare.

Deşi aceste aspecte par a nu fi prea importante ele trebuie bine codificate pentru că practica alăptării poate fi stresantă şi descurajantă prin dificultăţi de tipurile: mameloanele invaginate sau puţin accesibile, oboseala sau starea particulară ce urmează unei cezariene, angorjări, ragade mamelonare, nou-născut „necooperant" etc.

Cînd alăptează, mama nu se poate detaşa de confruntarea cu copilul său, ambii fiind prinşi într-un „corp la corp" care face reală această experienţă, probă a realităţii ce poate deteriora un echilibru fragil manifest în timpul sarcinii şi naşterii.

O serie de dificultăţi se pot degaja din dezacordul dintre opţiunea mamei şi opinia anturajului sau din ezitările mamei. Trebuie reţinut că perioada, primelor zile de lehuzie şi a debutului propriu-zis al alăptării reprezintă un interval marcat de sensibilitatea particulară sau de dificultăţi psihologice care se pot accentua.

Încercînd o sinteză a avantajelor şi desavantajelor alăptării la sîn, pentru mamă şi pentru nou-născut, ajungem la concluzia că practica alăptării se impune ca o acţiune firească şi, desigur, pozitivă. Pentru mamă, pot fi citate următoarele avantaje: satisfacţie emoţională, consolidarea relaţiei mamă-copil, facilitatea contractilităţii şi involuţiei uterine, economicitate, eliminarea factorului de risc faţă de cancerul mamar.

Sunt citate următoarele dezavantaje şi contraindicaţii:

- inconvenientul unei anumite restrîngeri a activităţii;
- modificarea debutului precoce al alăptării impusă de particularităţile lehuzelor ce au născut prin operaţie cezariană;
- dificultăţile alăptării gemenilor;
- posibilitatea instalării patologiei mamare legate de lactaţie;
- contraindicaţiile reprezentate de unele afecţiuni din patologia generală.

Avantajele alăptării, pentru nou-născut, sunt legate de calităţile laptelui uman (digestie, absenţa contaminării, proprietăţi antiinfecţioase, protecţie antialergică) şi de relaţia psihologică.

Contraindicaţiile absolute sunt: cancerul sînului, TBC pulmonară activă, mastita, chimioterapia (sau alte forme de tratament ce contraindică alăptarea).

1.3. Procese dishormonale ale sînului

Patologia mamară benignă (PMB) grupează toate mastopatiile, exclusiv tumorile maligne, şi este evidenţiată, cu precădere, în perioada fertilă. Această încadrare include entităţi foarte diferite, uneori asociate: simptomatologie strict funcţională, fără substrat anatomo-patologic decelabil, exacerbări ale unor fenomene fiziologice, leziuni benigne unice sau difuze.

PMB este foarte frecventă şi prezintă importanţă din cel puţin următoarele puncte de vedere:

- varietatea leziunilor anatomo-patologice;
- incertitudinea pe care numeroase situaţii o crează în legătură cu apartenenţa benign-malign, spectrul cancerului fiind aproape totdeauna prezent în ideaţia pacientei şi spiritul medicului;
- dificultăţile de interpretare etiopatogenică, clinică, histologică;
- variatele tipuri tisulare ale regiunii mamare pot fi suportul a diverse leziuni, situaţii ce pot complica realizarea diagnosticului.

Bolile sînului sunt cunoscute din timpul lui Hippocrates dar existenţa PMB, ca entitate separată, a fost semnalată în deceniul 6 al secolului trecut odată cu studiile efectuate de A. Cooper şi B. Brodie. Din acea perioadă, s-a acumulat o cantitate impresionantă de informaţii ştiinţifice şi clinice care au făcut posibilă şi o foarte bogată terminologie. Aceste progrese au favorizat, însă, apariţia unor confuzii.

Deşi modificările structurale şi funcţionale ale glandei mamare în cursul vieţii, în special în perioada reproductivă, sunt cunoscute există multe situaţii în care interpretările privind încadrarea ca „variantă a normalului", anormal sau patologic sunt ezitante.

Genericul „afecţiuni benigne ale sînului" este un paravan ce adăposteşte un spectru larg de afecţiuni necanceroase. Deşi termenul „benign" este corect din punct de vedere strict histopatologic, el este insuficient în desemnarea gradului de disconfort pe care acest tip de afecţiuni îl induce. De asemenea, acest termen nu trasează totdeauna, cu precizie, limitele şi riscurile malignităţii. Aceasta explică preocupările serioase în direcţia realizării unui consens în clasificarea histologică a PMB avînd ca principal criteriu riscul malignităţii (Cancer Committee of the College of American Pathologists, 1985).

Există procese benigne asociate cu anomalii discrete, situaţii ce pot fi denumite, fără rezerve, boli. Alte condiţii se caracterizează printr-o identitate histologică incertă şi ar putea fi denumite „anomalii ale normalului", excizia chirurgicală a acestor leziuni fiind indicată cu mare reţinere şi numai după realizarea unui diagnostic eliberat de dubii.

În 1985 şi 1987 la Southampton au avut loc conferinţe cu teme din patologia benignă a sînului, una din constatări fiind legată de numeroasele

confuzii privind nomenclatura (terminologia) utilizată în identificarea acestei patologii.

Clasificarea histologică propusă de W. D. Dupont şi D. L. Page în 1985, adoptată de Colegiul American al Anatomo-patologilor, grupează leziunile benigne, în funcţie de riscul malignizării, în 3 grupe:

1. PMB neproliferativă
Ectazia ductală
Fibroadenom
Adenozis (florid sau sclerozant)
Fibrozis
Chisturi
Hiperplazia simplă
Mastite
Necroza grăsoasă
2. PMB proliferativă fără atipie
Hiperplazia ductală (moderată sau severă)
Hiperplazia lobulară (moderată sau severă)
Papilom cu stromă fibrovasculară
3. Hiperplazia atipică (leziuni de graniţă)
Hiperplazia ductală atipică
Hinernlazia lobulară atipică

Absenţa proliferărilor epiteliale nu presupune o creştere a riscului. Prezenţa acestor proliferări, fără atipii, creşte riscul de 1,5-2 ori. Proliferările cu atipii cresc riscul de 5 ori. Gruparea în cele 3 categorii se bazează pe studiul ţesuturilor benigne obţinute prin excizii.

Această clasificare este obiectul unor discuiţii şi reveniri. Ea prezintă, totuşi, calităţi apreciabile din punct de vedere clinic şi prognostic.

În ce ne priveşte, tratarea multiplelor forme ale PMB, în acest capitol, va include aspecte pe care clinicianul le întîlneşte, cu care se confruntă, mai frecvent sau mai rar, situaţii ce trebuie cunoscute chiar dacă nu au o încadrare identică celei din clasificarea prezentată.

Mastoza sau maladia fibrochistică. Acest termen nu reprezintă o entitate distinctă din punct de vedere clinic sau anatomo-patologic. Este un ansamblu lezional distrofic, neinflamator şi netumoral, care asociază

fenomene de tip hiperplazic sau regresiv ce interesează diferite elemente ale parenchimului mamar.

Din punct de vedere clinic, termenii sinonimi utilizaţi pentru etichetarea acestei stări, traduc condiţia unor formaţiuni mamare chistice palpabile, influenţate de ciclicitatea menstruală şi însoţite de dureri de intensitate variabilă, în unele cazuri, aceste aspecte reprezintă mai mult modificări fiziologice decît procese patologice, motiv pentru care au fost considerate „aberaţii ale dezvoltării şi involuţiei normale".

Anatomo-patologic, maladia fibrochistică (MFK) include: formaţiuni chistice micro şi macroscopice, fibroză stromală, metaplazie apocrină şi o varietate de leziuni proliferative. Clasificarea propusă de Dupont şi Page separă componentele MFK în 3 grupe:

- leziuni neproliferative (formaţiuni chistice cu volum variabil, modificări apocrine papilare, hiperplazii uşoare, anomalii epiteliale însoţite de calcificări);
- leziuni proliferative fără atipii (hiperplazii moderate sau floride, papilom intraductal, adenozis);
- hiperplazia atipică (ductală sau lobulară).

Termenul de mastoză (boală) fibrochistică este, deci, cu totul aproximativ. Cazurile grupate sub acest generic reprezintă o varietate de condiţii histo-patologice cu riscuri diferite pentru transformarea malignă. Marea majoritate a biopsiilor arată că MFK prezintă leziuni de tip neproliferativ fără un risc important.

Primele descrieri detaliate aparţin lui Reclus (1883) şi Brissaud. Reclus arăta că „maladia chistică a mamelei este frecvent bilaterală, poate interesa glanda în totalitate, multe formaţiuni nefiind palpabile". Brissaud considera proliferarea epiteliului lobular ca punct de plecare pentru formarea chisturilor, punct de vedere susţinut şi de Schimmelbusch.

MFK este cea mai frecventă mastopatie. Incidenţa reală este greu de apreciat. Leziunile sunt bilaterale în majoritatea cazurilor.

Afecţiunea este mai frecventă la nivelul sînului stîng. Pe o serie de mai mult de 2000 de cazuri Haagensen constată: în 36,7% afectat numai sînul stîng, în 27,9% numai sînul drept şi în 35,4%, ambii sîni.

În 20% din situaţii există formaţiuni macrochistice şi în 30-60% din cazuri hiperplazii epiteliale. În afară de leziunile strict scleroase şi/sau

chistice se observă hiperplazii epiteliale simple, ațipii lobulare sau galactoforice care complică problema aprecierii frecvenței.

MFK simplă asociază fibroza şi chisturile de dimensiuni variabile (de la 2-3 mm la mai mulți centimetri). Conform opiniei unor autori numai chisturile cu dimensiuni mari au semnificație patologică. La aceste aspecte se asociază frecvent metaplazii apocrine, uneori floride şi papilare. Ocazional, în lumenul canalelor sau formațiunilor chistice pot fi observate calcificări.

MFK asociată cu hiperplazia epitelială interesează canalele galactofore şi/ sau lobulii. Prezența atipiilor epiteliale constituie hiperplaziile atipice sau leziunile frontieră. Hiperplazia atipică este definită ca o leziune proliferativă în care criteriile citologice şi arhitecturale ale carcinomului in situ sunt prezente incomplet şi neuniforme. Această încadrare nu este precisă şi pune prpbleme de diferențiere între o hiperplazie floridă şi una atipică sau între o hiperplazie atipică şi carcinomul in situ.

Prezența chisturilor este comună vîrstei de 40-50 ani: în 2,2% din cazuri este observată sub 30 de ani şi în 1,8% peste 54 de ani. Numărul chisturilor este variabil.

MFK este mai frecventă la nulipare, la femeile cu menarhă precoce şi menopauză tardivă, în cazurile cu cicluri menstruale neregulate sau anovulatorii. Frecvența este, de asemenea, corelată cu volumul sînului.

Friptu V. şi Surguci M. Au demonstrat riscul hiperplaziei dishormonale ale glandelor mamare (HDGM) şi malignizării ulterioare a acestora este determinat de un complex de factori: sociali, genetici, ai funcției reproductive, ai particularităților patologiei asociate, ai tulburărilor metabolice, hormonale şi ai imunodepresiei [54]. Studiul acestor factori poate contribui la precizarea legităților de corelare cu afecțiunile precanceroase şi cancerul glandei mamare (CGM), la obținerea unei evoluții clinice benigne a patologiei glandei mamare (GM) , la organizarea activităților de profilaxie a CGM în populația concretă.

Unii autori considera că factorii de risc (FR) în mastopatii şi CGM coincid doar parțial. Riscul CGM este determinat de factorii genetico-constituționali, iar riscul HDGM – de particularitățile individuale ale statutului endocrinologie.

Prin urmare, HDGM sunt considerate afecţiuni precanceroase . Există o relaţie sigură între apariţia unor procese proliferative displazice în ţesutul glandular mamar şi riscul de malignizare în viitor, în afecţiunile mamare benigne, în special în maladia fibrochistică (MFC) şi în CGM, persistă FR similari şi acţionează un factor comun - cel hormonal. Relaţia dintre nivelul de estrogeni din sînge şi riscul CGM a fost demonstrată în cadrul unui studiu epidemiologie prospectiv de amploare: creşterea nivelului de estradiol total, estradiol liber, estron şi reducerea nivelului de estradiol conjugat majorează riscul CGM. Conform opiniei unor specialişti, factori de risc ai CGM sunt consideraţi acei factori care produc hiperestrogenemie şi hiperprolactinemie. Deşi nu este o substanţă cancerogenă, prolactina, contribuind la majorarea cantităţii receptorilor estrogenici în ţesutul glandular al GM, determină o hiperestrogenemie locală şi, prin aceasta, contribuie la realizarea efectului cancerogen local al estrogenilor.

Totodată, nu toţi autorii acceptă factorul hormonal ca inductor direct al procesului malign. Se presupune că hormonii îndeplinesc rolul unui cofactor faţă de un alt agent oncogen – prezenţa genelor BRCA-1 şi BRCA-2 sau apariţia transmutaţiilor în genele PQ-17 etc.

În Republica Moldova s-au efectuat studii în ce priveşte hiperplaziile dishormonale ale glandelor mamare [Surguci M., Friptu V., Pihut P. ş.a].

Studiul rolului fitoestrogenilor, substanţe cu proprietăţi estrogenice, în fiziologia şi patologia sistemului reproductiv la om este un capitol nou, recent iniţiat în studiile clinice. Rezultatele studiilor ştiinţifice din ultimele decenii confirmă acţiunea protectoare a fitoestrogenilor, cu efect determinat de micşorarea proceselor proliferative şi tumorale hormondependente. Mai mult ca atît, este constatata eficienţa utilizării suplimentelor alimentare vegetale certificate care conţin substanţe cu acţiune estrogenică, în profilaxia tumorilor GM.

Friptu V., Surguci M. au diagnosticat HDGM la 335 din 1297 femei, care reprezintă lotul de bază, sau în 25,8% cazuri. MFC difuză a fost depistată la 10,3%, MFC nodoză – la 9,8%, MFC cu tendinţă de localizare – la 3,8%, macrochisturi ale GM pe fundal de MFC – la 0,5% şi forma mixtă - la 1,4% femei (figura 13).

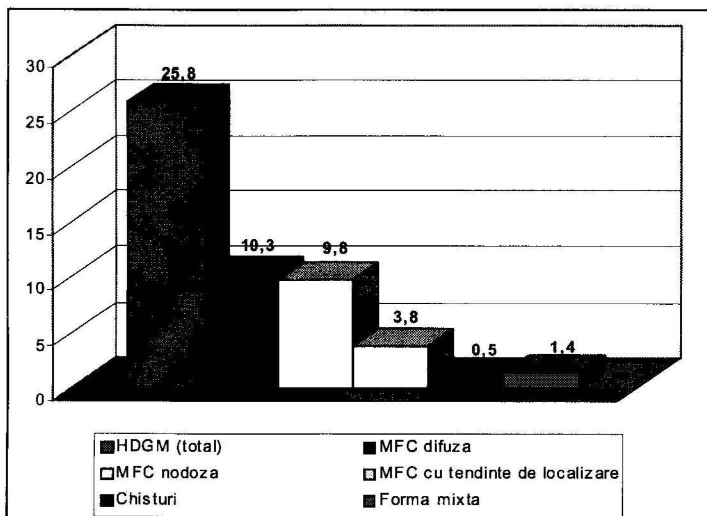


Figura 13. Frecvența și structura HDGM (%) în populația feminină rurală (V. Friptu și coaut., 2006)

Tendințe similare privind prevalenta HDGM în funcție de vîrstă au fost înregistrate și în studiul nostru. Frecvența HDGM la femeile din mediul rural crește odată cu vîrsta – de la 23,7% la persoanele sub vîrsta de 25 ani pînă la 30,8% la persoanele de 36-45 ani, și se reduce, ulterior, pînă la 6,1% la vîrsta de peste 65 de ani. Acest indicator este statistic semnificativ (P<0,05) mai frecvent în grupurile de vîrstă sub 25 de ani (23,7%), 26-35 ani (24,8%), 36-45 ani (30,8%), 46-55 ani (26,6%), comparativ cu grupul de vîrstă de peste 65 de ani (6,1%); în grupul de vîrstă 36-45 ani (30,8%), comparativ cu grupul de vîrstă 56-65 ani (18,1%).

HDGM au fost depistate la 27,4% femei de vîrstă reproductivă și la 19,7% femei în perioada de menopauză (P<0,05), la 28,8% femei cu vîrsta menarhei la 14-15 ani și la 20,3% femei cu prima menarhe la vîrsta de peste 15 ani (P<0,05). Prevalență mai înaltă a HDGM a fost stabilită la femeile cu activitate intelectuală (32,5%; P<0,001), la femeile muncitoare (29,5%; P<0,001) și la femeile neangajate în cîmpul muncii (23,8%; P<0,05), comparativ cu femeile din mediul rural care activau în domeniul agriculturii (14,5%).

Conform datelor din literatura, cea mai frecventă patologie precedentă sau concomitentă la femeile cu HDGM sunt afecţiunile glandei tiroide, maladiile gastrointestinale şi afecţiunile pancreasului. Frecvenţa şi gravitatea acestor maladii determină evoluţia clinică şi pronosticul [Pihut P., 1997; Godoroja N., 2001, 2005; Mereuţă I., 2006; Jovmir V., 2007].

Persistenţa concomitentă a modificărifor proliferative în GM, uter şi ovare este explicată de savanţi prin existenţa factorilor nocivi ecologici antropogeni. Modificările situaţiei ecologice şi ecotoxinele antropogene acţionează, în primul rînd, asupra glandei tiroide. Multe studii clinice confirmă creşterea riscului HDGM la femeile cu disfuncţia glandei tiroide, în special caracteristică pentru femeile pînă la vîrsta de 35 de ani. În hipertireoză, mai frecvent evoluează mastopatia fibroasă, iar în hipotireoza – mastopatia chistică. Hipofuncţia glandei tiroide majorează riscul mastopatiei de 3,8 ori, în special la femeile tinere, de vîrsta de pînă la 30 de ani.

În scopul profilaxiei primare a cancerului, femeile cu HDGM şi/sau cu asocierea afecţiunilor genitale şi extragenitale necesită tratament cu preparate de fitoestrogeni conform algoritmului elaborat tn baza studiului prezent. Friptu V. şi coautorii au elaborat un algoritm de conduită (figura 13, figura 14).

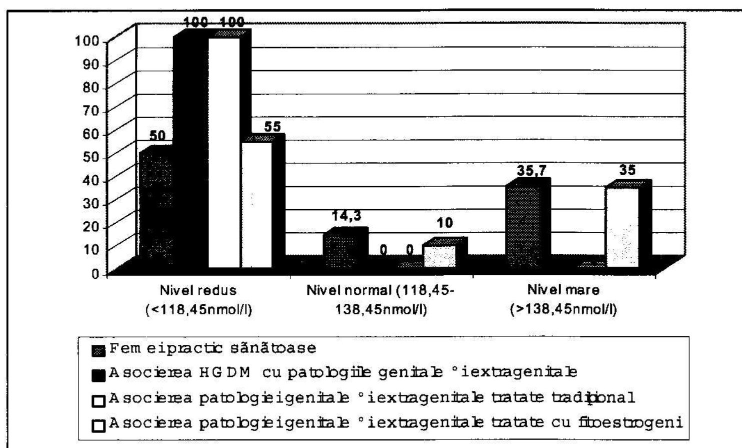


Figura 13. Nivelul de enterolactonă la femeile din diferite grupuri de studiu (Friptu V., Surguci M,, 2006)

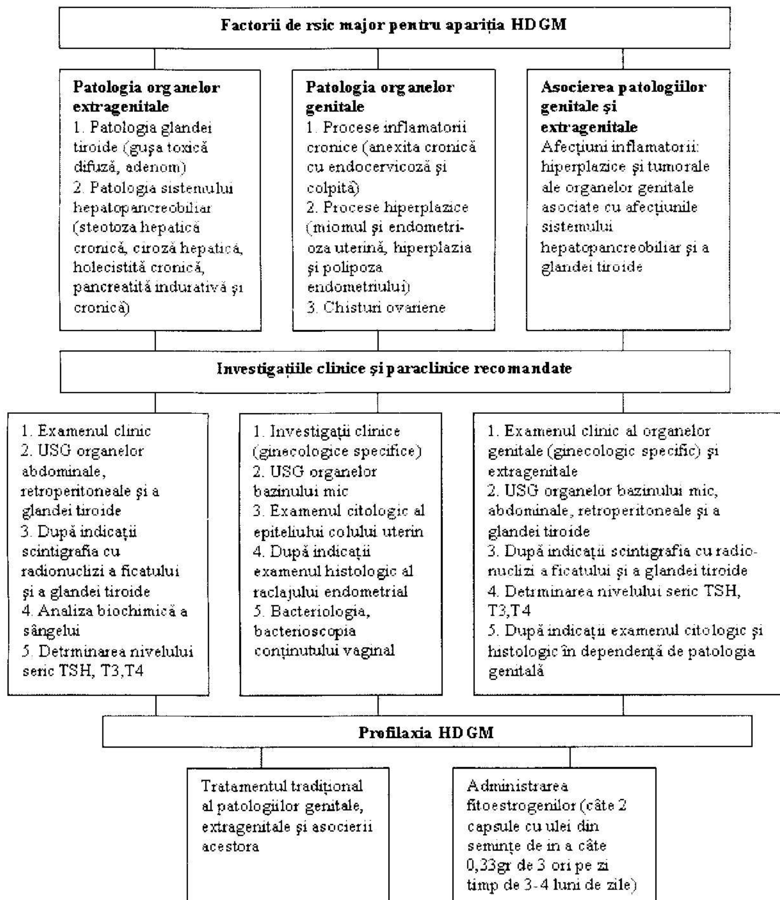


Figura 14. Algoritmul de conduită profilactică a pacientelor supuse unor factori de risc pentru HGDM (V. Friptu, M. Surguci, 2006)

Autorii afirmă că mai frecvent este afectată vîrsta de 36-45 ani, constituind 30,8%, cu tendință spre micșorare în perioada menopauzală. Frecvența HDGM este dependentă de mai mulți factori: profesionali, funcția reproductivă și stilul personal de viață. Frecvența înaltă a hiperplaziilor dishormonale ale glandelor mamare la pacientele cu diferite afecțiuni ale organelor genitale (74,3%) și patologiei glandei tiroide

(19,7%), comparativ cu grupurile de referinţă (67,3% şi 6,0%), confirmă complexitatea aspectelor etiopatogenice ale acestei infirmităţi şi justifică necesitatea efectuării profilaxiei în mai multe direcţii.

Mastopatia fibroasă, cunoscută ca şi mastopatie diabetică sau limfocitară poate simula un cancer mamar la examenul fizic, mamografic sau ultrasonografic.

Mastopatia fibroasă este o proliferare pseudo-tumorală a ţesutului fibros al sînului, ce apare de obicei la pacienţi ce suferă îndelungat de diabet zaharat tip I.

Dezvoltarea şi creşterea ţesuturilor mamare normale se află sub dependenţă hormonală. Anomaliile pot fi reflectări ale concentraţiilor hormonale anormale. Argumentele acestei ipoteze sunt: frecventa bilateralitate, relaţia cu menopauza, răspunsul la tratamentul endocrin. Există dificultăţi în studierea acestui determinism pentru că acţiunea hormonilor asupra glandei mamare este complexă, interactivă, concentraţiile plasmatice nu sunt în relaţie directă cu acţiunile, nu există modele experimentale.

Testarea concentraţiilor hormonale în urină sau plasmă nu reflectă mediul endocrin la nivelul ţesuturilor mamare. Din acest motiv ele au fost măsurate în fluidele locale constatîndu-se nivele foarte crescute în secreţiile chistice.

Mecanismul hormonal poate funcţiona ca un dezechilibru E/P cu o stimulare estrogenică excesivă. Un alt mecanism ar fi legat de o modificare a răspunsului ţesuturilor mamare la acţiunea hormonilor (creşterea sensibilităţii la E prin creşterea concentraţiei ER sau prin amplificarea sintezei factorilor de creştere sub influenţă estrogenică). Aceste transformări ar determina modificări proliferative.

Pornind de la observaţia asocierii mastopatiei benigne cu fibromatoza uterină a fost propus tratamentul MFK cu analogi al LHRH. Rezultatele acestei terapii pot fi considerate un argument al ipotezei hormonale în determinismul transformărilor fibrochistice mamare. După menopauză, administrarea E poate determina creşterea frecvenţei MFK.

Contracepţia orală pare să aibă un rol protector faţă de mastopatiile benigne (interpretarea acestei relaţii este diversă, diferenţele de opinii fiind legate de produsele utilizate, durata folosirii, factori personali etc).

Rolul PRL în patogenia MFK este controversat deşi bromocriptina este eficientă în tratarea acestei afecţiuni. Au fost implicate metilxantinele (grup de alcaloizi din care face parte cafeina) datorită relaţiei lor cu AMPc (creşterea metilxantinelor induce creşterea AMPc, element corelat cu proliferarea epitelială). S-a constatat că ţesutul mamar, în cazurile cu MFK, are un conţinut de AMPc semnificativ crescut. Implicarea metilxantinelor în patogenia MFK este, însă, controversată.

Formaţiunile chistice cu semnificaţie patologică reală au dimensiuni mai mari de 5 mm (microchisturile sunt foarte frecvente şi nesemnificative). Ele se dezvoltă la nivelul lobulilor mamari. Secreţiile produse ca efect al disfuncţiei hormonale produc distensia acinilor şi canaliculilor intralobulari. Cavităţile confluează formînd chisturi cu volume din ce în ce mai mari.

Afecţiunea este diagnosticată mai frecvent la femei de vîrsta 35-45 de ani ce suferă de distonii neurovegetative.

Cel mai frecvent simptom enumerat de bolnave este disconfortul mamar, senzaţia de greutate sau durere, mai frecvent bilaterală, iniţial percepută la nivelul cadranelor superior-laterale. Durerea apare cu circa o săptămînă înaintea menstruaţiei. Explicaţia durerii este iritaţia nervoasă consecinţă a edemului, fibrozei stromale şi răspunsului de tip inflamator la modificările fibrochistice. Durerea este mai frecventă la nivelul sînului stîng. Ea poate iradia spre umăr sau braţ, în unele cazuri fiind manifestă şi după menstruaţie, în cea mai mare parte a ciclului.

Simptomatologia este legată şi de vîrstă: primele manifestări apar la vîrsta de 25-30 de ani şi se caracterizează prin senzaţie de greutate şi plenitudine mamară în special la nivelul axilei, fără modificări palpatorii, în următoarea decadă intensitatea durerii creşte, glandele au o consistenţă granulară, nodulară, generalizată, în preajma vîrstei de 50 de ani disconfortul este difuz, durerea se instalează brusc, se palpează formaţiuni unice sau multiple, cu tendinţă de contopire.

Palparea evidenţiază arii mai consistente, neregulate, sensibile. Este caracteristică creşterea în volum a formaţiunilor în perioada premenstruală.

Nu se constată retracţii cutanate sau fixare a pielii. Uneori pot fi decelate adenopatii fără caractere suspecte.

Elementele furnizate de palpare nu sunt totdeauna caracteristice. Se poate constata o creştere lentă în volum, urmată de perioade de staţionare.

Chisturile sub tensiune pot avea consistenţă foarte dură. Sensibilitatea dureroasă este variabilă. Formaţiunile voluminoase pot fi indolore iar cele mici foarte sensibile. Există formaţiuni profunde, imprecis delimitate sau chisturi superficiale aderente la piele.

În cca 1/3 din cazuri se observă scurgeri mamelonare, spontane sau prin compresiune, de aspect şi culoare variabile (lactescent, verde, maroniu). Scurgerea apare la nivelul mai multor pori galactofori şi este bilaterală.

Examenul citologic şi biochimic. Se realizează prin puncţie-aspiraţie. Este uşor de executat, poate fi repetat şi trebuie practicat în cazurile cu formaţiuni palpabile cu sau fără ghidaj ecografic. Confirmarea citologică (80-90%) depinde de calitatea prelevării. Culoarea aspiratului este variabilă: galben pal, verde închis, maron. Uneori, punctatul este sanguinolent, ce suspectează cancerul.

Carcinoamele chistice sunt rare şi trebuie, separate de carcinoamele adiacente chisturilor, situaţie mai frecventă decît prima. Citologia are valoare numai în cazul carcinoamelor intrachistice. De obicei, lichidul este sanguinolent. Un aspirat de acest fel este o indicaţie de biopsie excizională.

Cazurile cărora li s-a practicat puncţia şi aspiraţia trebuie revăzute după 3 săptămîni. Cînd chistul se reface rapid se impune excizia.

În punctatul chisturilor a fost identificată o varietate de electroliţi, proteine şi hormoni. S-au făcut aprecieri între valoarea raportului Na/K şi tipul epitelial de la nivelul chistului. Conţinutul proteic total este mai mic decît cel plasmatic. În fluidul chistic au fost evidenţiate proteine specifice: antigenul carcinoembrionar, proteina de legare a P, glicoproteine, IgG, IgA, hormoni (LH, FSH, PRL, HCG, DHEA-S, T_3, T_4) şi factori de creştere (EGF şi IGF-I).

Dacă formaţiunile chistice pot fi considerate glande endocrine active sau simple rezervoare hormonale inactive rămîne să se stabilească. Se speră ca analiza biochimică a lichidului chistic să amelioreze cunoştinţele în legătură cu riscul cancerului în MFK.

Mamografia *decelează cu dificultate* formaţiunile chistice prezente în glandele cu densitate mare. În cele radiotransparente, imaginea tipică a chistului este o opacitate rotundă sau ovalară, omogenă, cu contururi regulate, mai puţin densă decît cea a tumorilor solide. Pereţii

microchisturilor pot prezenta calcificări. Mamografia este importantă nu prin ceea ce arată ci prin ce nu arată căci depistarea cancerului este foarte dificilă într-o glandă plină de formaţiuni chistice.

Sunt cazuri cînd imaginile ne pot pune probleme: sîni cu o mare radioopacitate care jenează interpretarea zonelor dubioase, opacităţi ambigui, microcalcificări. Aceste modificări impun o supraveghere atentă sau un control histologic.

Chistografia gazoasă se realizează prin înlocuirea lichidului cu o cantitate de aer. Metoda este utilă pentru studiul chisturilor bogate în elemente celulare, organice şi minerale şi în cazurile în care se suspectează o îngroşare parietală sau vegetaţii intrachistice.

Semne ecografice. Ecografia este metoda de detectare cea mai eficientă, fiabilitatea sa depăşind-o pe cea a mamografiei. Chistul este o lacună transsonoră, anecogenă, bine circumscrisă. Examenul ultrasonic este mult mai puţin fiabil în detectarea unor modificări patologice ce se asociază chisturilor (adenoza sclerozantă, hiperplîziile atipice, cicatricile radiare).

Biopsia este indicată în diferite situaţii: chist hemoragic recidivant sau cu elemente suspecte decelate prin chistografia gazoasă, „placard mastozic" persistent după un tratament medical, leziuni care prezintă elemente atipice decelate prin citopuncţie, prezenţa microcalcificărilor asociate imaginilor tipic benigne.

Studiul anatomo-patologic este singurul capabil să afirme benignitatea conform dogmei: orice tumoră de sîn trebuie să fie considerată un cancer pînă la proba histologică a contrariului.

Ca regulă generală, neconcordanţa între celelalte metode de diagnostic impune exereza şi studiul histologic.

Forme particulare ale MFK. Numeroşi autori clasifică între manifestările MFK forme particulare: fibroza difuză sau nodulară, adenoza, centrii proliferativi Aschoff, hiperplaziile epiteliale regulate sau atipice.

Fibroza difuză sau nodulară – este denumită şi mastopatia fibroasă, nodul sau placard de mastoză şi reprezintă mai mult un proces involutiv stromal. Constituie un inconvenient practic, clinic şi radiologic, în depistarea cancerului.

Adenoza şi adenoza sclerozantă înglobează un număr de hiperplazii epiteliale lobulare benigne denumite hiperplazie adenomatoasă,

metaplazie cilindrică, adenoza floridă, adenoza sclerozantă, terminologie rezervată histopatologilor. În practică, dificultatea de diagnostic majoră este diferenţierea calcificărilor benigne ale adenozei sclerozante de cele ale unor carcinoame. Adenoza sclerozantă poate avea şi o formă pseudotumorală, masă palpabilă, imprecis delimitată, cu aspect mamografic benign.

În literatura din străinătate este descris *centrul proliferativ Aschoff* –leziune descoperită, de regulă, întîmplător printr-un examen mamografic sistematic, efectuat în situaţii în care examenul clinic este normal. Este o imagine stelară de tip retractil, probabil de origine traumatică (din acest motiv autorii anglosaxoni folosesc sinonimul „cicatrice radiară").

Afecţiunea este frecventă în premenopauză (1/1000 mamografii). Imaginea radiologică tipică este cea a unei condensări centrale vag reprezentate de la care pleacă spiculi radiali separaţi de striuri clare, între acest aspect spectacular şi evoluţia clinică lentă este o discordanţă. Exereza sistematică a acestor opacităţi stelare este necesară, potenţialul său de malignitate fiind incert.

Hiperolaziile epiteliale. Pentru că, exceptînd microcalcificările, aceste leziuni nu au nici o expresie clinică sau radiologică, depistarea lor se face histologic. Hiperplaziile atipice sunt leziuni „frontieră" deoarece au caractere microscopice foarte apropiate de cele ale carcinomului in situ, element ce impune exereza. Cel mai frecvent aceste hiperplazii sunt observate în lumenul galactoforelor dilatate. Uneori, pot fi observate la nivelul lobulului.

Interpretarea diverselor aspecte histologice prezentate mai sus este delicată, în cadrul unui examen extemporaneu trebuie evitată o concluzie grăbită. Chiar şi după incluzia la parafină, diferenţierea unei stări distrofice minime de variaţiile fiziologice ale glandei poate fi dificilă.

Relaţia MFK-cancer. Datele privind această relaţie sunt confuze. Mulţi cercetători şi-au bazat rezultatele pe cazuri la care s-au practicat biopsii şi au folosit definiţia histologică a maladiei chistice. Cum o serie dintre aceste aspecte histologice sunt considerate acum aparţinînd involuţiei mamare normale, rezultatele acestor studii au o relevanţă redusă comparativ cu situaţiile în care există formaţiuni chistice palpabile.

Marea diversitate a aspectelor histologice furnizate de biopsiile practicate pentru leziuni benigne corespunde, prin prisma riscului cancerului, unei varietăţi de alternative.

Hiperplaziile ductale şi/sau lobulare cu aţipii reprezintă factori de risc. Hiperplazia lobulară atipică este o leziune similară, calitativ, carcinomului lobular in situ dar, cantitativ, insuficientă pentru acest diagnostic.

Diagnosticul hiperplaziei ductale atipice este mult mai controversat, această leziune avînd doar unele din caracterele carcinomului ductal in situ.

Semnificaţiile biologice ale atipiilor nu sunt complet cunoscute. Ele pot fi etape intermediare în progresia spre carcinomul invaziv sau pot fi considerate ca simpli markeri ai riscului crescut.

Adevărata relaţie între MFK şi carcinomul glandei mamare trebuie cercetată în cadrul studiilor de lungă durată. Cazurile cu MFK asociată hiperplaziilor epiteliale şi/sau atipiilor au un risc semnificativ. Hiperplazia lobulară atipică are valoare predictivă mai mare decît alte leziuni epiteliale şi este creditată cu o creştere de 6 ori a riscului la femeile mai tinere de 45 de ani. Leziunile proliferative epiteliale ductale nu au valoare predictivă a riscului la femeile sub 45 de ani dar se asociază cu o creştere de 2,65 ori a acestui risc în postmenopauză.

Studiul lui Dupont şi Page, efectuat pe 10.366 biopsii benigne, a constatat: 69,7% afecţiuni neproliferative, 26,7% proliferări fără aţipii, 3,6% proliferări atipice. Şi alte studii au constatat o frecvenţă redusă a atipiilor epiteliale.

Problema corelaţiei hiperplaziilor atipice spre cancer nu este elucidată complet. Un mare număr de leziuni nu evoluează spre un proces malign. Evoluţia lor poate fi lentă sau chiar regresivă. Este greu de ştiut dacă evoluţia lentă sau regresivă relevă o structură genetică particulară a epiteliului atipic, intervin mecanisme de apărare eficiente, se întrerupe un proces carcinogen sau, pur şi simplu, criteriile histologice iniţiale au fost interpretate greşit.

Problema de fond a corelaţiei hiperplazie atipică-proces malign se complică prin adăugarea dificultăţilor de interpretare:

- epitelioze intracanalare şi carcinoame canalare in situ;
- adenoze sclerozante sau cicatrici radiare şi carcinoame tubulare;
- chist adenoamele papilare şi carcinoamele papilare;
- hiperplazii lobulare atipice şi carcinom lobular in situ.

Soluţionarea acestor dificultăţi depinde de experienţa morfologului. Cu toate subtilităţile criteriilor histologice propuse, un anatomopatolog experimentat nu este în măsură să difereţieze unele imagini de dereglare celulară de moment, legată de o influenţă hormonală, spontană sau terapeutică, de o alterare celulară ireversibilă ce conduce la cancer.

Biopsia trebuie indicată cazurilor cu istoric familial. Prezenţa atipiilor, dublată de istoricul familial, plasează cazurile în categoria celor cu risc crescut. O supraveghere atentă şi examinări mamografice periodice sunt indicate tuturor cazurilor cu aţipii.

Riscul absolut pentru cancer de sîn este, mai mare la femeile cu hiperplazie atipică şi istoric familial, în acest grup, 20% dezvoltă leziunea malignă într-o perioadă de 15 ani de supraveghere. Riscul la 15 ani, pentru cazurile cu atipie dar cu istoric familial negativ, a fost apreciat la numai 8%.

Calcificările, asociate atipiilor, cresc riscul relativ de malignizare. Acest risc este de peste 8 ori mai mare în cazurile cu transformări fibrochistice proliferative, hiperplazii atipice şi calcificări comparativ cu afecţiunea neproliferativă cu sau fără calcificări.

Progesteronul natural şi progestativele de sinteză. Eficacitatea lor a fost pusă în discuţie datorită efectelor secundare (în special creşterea în greutate). Progestativele norsteroidiene (Lynestrenol) acţionează prin mai multe mecanisme: acţiune antiproliferativă directă cu depresia receptorilor, stimularea 17 beta OH dehidrogenazei (marker al acţiunii antiestrogenice), blocajul funcţiei gonadotrope.

Activitatea antiestrogenică a norsteroizilor este de 2 pînă la 20 de ori mai puternică decît cea a P (în special în mastodiniile ciclice). Administrarea în intervalul 16-25 al ciclului poate fi prelungită, în caz de efect insuficient, din ziua a 10-a (sau a 5-a) pînă în ziua a 25-a. Pilulele microprogestative sunt contraindicate.

Efectul antalgic se instalează, de obicei, după prima lună de tratament. Asuplizarea sînului se obţine după 5-6 luni de tratament. Tratamentul se prescrie pentru perioade de 9-12 luni. Cel puţin 50% din paciente trebuie să reia tratamentul datorită reapariţiei simptomelor la 2-3 luni de la întrerupere.

Administrarea locală a P (Progestogene, percutanat, aplicare zilnică, 3-6 luni) are efecte certe dar inconstante. Pare preferabil ca tratamentul

să fie început cu aplicarea locală de P şi cu tratamente nesteroidiene. în cazul eşecurilor se va recurge la norsteroizi, antiestrogeni, antigonadotropi, antiprolactinice.

Antiprolactinice. Bromocriptina ar acţiona asupra unei posibile hiperprolactinemii intermitente explicată de un corp progestativ insuficient. Nu i s-a recunoscut o activitate antiproliferativă.

Agenţii antigonadotropi. Utilizarea agonistilor LHRH pare logică pentru că realizează supresia aportului estrogenic şi poate fi indicată pentru perioade scurte (3 luni) în situaţiile în care datele clinice şi radiologice sunt greu de interpretat. Efectele secundare (simptome menopauzale) sunt acceptate greu.

Danazolul (Danatrol) (Danocrine) este un androgen sintetic cu acţiuni antigonadotrope şi inhibitorii ale sintezei steroizilor sexuali (200 pînă la 600 mg/zi) şi a fost indicat în mastozele însoţite de mastodinii ciclice. Reduce durerea (90% din cazuri) şi nodularitatea sînilor (60% din cazuri) în funcţie de dozele administrate. Scurgerile mamelonare, reflectări ale ectaziilor ductale, dispar în 60% din cazuri. Realizează dispariţia chisturilor cu diametre mai mici de 1 cm.

Utilizarea este limitată de efectele secundare (creştere în greutate, amenoree, hipertrihoză, diminuarea volumului sînilor). Unele observaţii au ajuns la concluzia că Danazolul este un medicament util, bine tolerat, cu efecte secundare limitate (modificări ale ciclului menstrual şi greutăţii corporale) şi cu o menţinere a rezultatelor după tratament (durere absentă în 75% din cazuri, nodularitate dispărută aproape în toate cazurile.

Antiestrogenii micşorează creşterea celulelor epiteliale mamare normale şi canceroase inhibînd legarea E_2 la nivelul receptorilor, în premenopauză, printr-o posibilă stimulare a gonadotrofinelor, se poate instala o creştere a E_2 plasmatic care să interfereze blocajul E la nivelul receptorilor. De aceea, este logică asocierea unui progestativ.

Tamoxifenul (10 mg/zi, zilnic sau din ziua a 5-a pînă în ziua a 25-a, 4 luni) realizează o reducere completă a simptomelor în cea 70% din cazuri. Recent, a fost propus un metabolit, 4 OH tamoxifen, activ pe cale percutanată, care evită metabolizarea pe cale sistemică (din administrarea per os. exp./decizia Comisiei de Etică).

Opţiunile chirurgicale sunt greu de exprimat şi pot fi contestate de caracterul difuz al leziunilor şi de incertitudinea lor evolutivă.

Biopsia. Este indicată în scopul verificării unei anomalii (clinice sau radiologice) după un reperaj preoperator precis. Se poate pune problema practicării mai multor prelevări cînd există mai multe anomalii, în absența semnelor radio-clinice, biopsiile controlaterale sistematice sunt discutabile.

Studiul histologic poate necesita efectuarea de secțiuni multiple, uneori interpretarea leziunilor fiind dificilă. Examenul extemporaneu se limitează la dirijarea chirurgului în realizarea prelevării.

Experiența probează faptul că această biopsie-exereză este urmată, într-un mare număr de cazuri, de o vindecare clinică (fără a putea afirma rolul său curativ în condițiile în care pot exista leziuni asociate).

Rezecțiile sectorale și mastectomiile sunt operații efectuate în cazul confirmării cancerului mamar și se aplică în dependență de stadiul TNM.

Tratamentul medical poate folosi mijloace nehormonale și/sau preparate hormonale. Prima categorie cuprinde numeroase încercări terapeutice: antalgice, sedative, psihoterapie, diuretice, antiinflamatoare, antiprostaglandine, antioxidanți, vitamine, antiestrogeni, inhibatori ai aromatazei. Aceste forme de tratament, mai mult sau mai puțin asociate, au eficiență inconstantă și aprecieri subiective. Sunt deja cunoscute metodele de tratament fitoterapeutice, donatori de energie (laser, magnit etc.)

Au fost publicate observații legate de consumul de cafea (metilxantine), ceai, băuturi „soft", ciocolată, preparate ce conțin cafeina și transformările de tip fibrochistic. Alte studii nu au confirmat concluzia conform căreia dietele ce evită cafeaua influențează pozitiv situația anatomo-clinică în MFK. Se consideră că această recomandare poate fi, totuși, făcută.

Rezultatele privind efectele favorabile ale vitaminei E sunt, de asemenea, controversate. Vitamina A sau retinoizii reduc riscul malignizării formelor proliferative în cea 40% din cazuri.

Transformările fibrochistice se află sub dependență hormonală. Rolul E în activitatea proliferativă a epiteliului mamar este demonstrat. Acești hormoni acționează ca promotori ai carcinogenezei, antagoniștii lor fiind protectori.

Tratamentele hormonale indicate în mastopatiile benigne, în special efectul lor antiproliferativ în mastopatiile proliferative cu risc crescut,

nu şi-au probat eficacitatea. Au fost propuse diferite categorii farmacologice.

S-a constatat că utilizarea contraceptivelor orale (3-4 ani) determină reducerea la jumătate a incidenţei modificărilor fibrochistice cu aţipii ductale minime comparativ cu femeile care nu folosesc aceste preparate. Aceste efecte nu se observă în cazurile cu aţipii ductale mai importante.

Efectele estroprogestativelor (utilizate în contracepţia orală) sunt variabile de la un produs la altul şi de la caz la caz (eficacitate 70-90%). Pilulele cu doză mare de estrogeni sunt contraindicate. Sunt preferate pilulele estroprogestative combinate, cu climat progestativ dominant. O ameliorare obiectivă necesită 3-6 luni de tratament. După întreruperea tratamentului, recidivele apar în jumătate din cazuri.

Capitolul 2. Diagnosticul mastopatiilor şi metodele de examinare

2.1. Examenul clinic şi autoexaminarea sînilor

Examenul clinic al sînilor este prea frecvent neglijat în favoarea examenelor complementare. Chiar dacă acest examen nu permite formularea diagnosticului final (privilegiul examenului anatomo-patologic) el este un instrument util în suspectarea naturii leziunilor, în bilanţul extinderii lor.

Varietatea categoriilor patologice mamare explică în mare măsură dificultatea interpretării elementelor clinice furnizate de un examen corect. Examinarea sînilor face parte integrantă din examenul primar medical şi al celui ginecologic. Ea trebuie efectuată sistematic în cursul oricărei consultaţii, mai ales cînd ne aflăm în faţa cazurilor cu risc.

Pentru femeile tinere, între 20 şi 50 de ani, medicul de familie, oncologul, ginecologul trebuie să fie primul medic, adesea singurul, care examinează bolnava. Examenele periodice vor fi practicate cu regularitate şi după instalarea menopauzei. Exceptînd situaţiile în care femeile se adresează în urma unui element descoperit prin autoexaminare, patologia mamară este cel mai frecvent decelată de ginecolog. Examenul clinic, efectuat corect, constituie timpul esenţial al diagnosticului. Exactitatea sa se verifică în 75% din cazuri. Această constatare trebuie însoţită de o serie de precizări care, din nefericire, se impun:

- examenul clinic este, în unele situaţii, incomplet;
- în funcţie de rezultatele sale acest examen trebuie urmat de indicarea pertinentă a examenelor paraclinice;

- medicii nespecialişti nu au totdeauna cunoştinţele teoretice minime necesare aprecierii stării glandei mamare, nu examinează sau examinează incomplet, nu interpretează eficient datele furnizate de examenul clinic.

Aceste realităţi nu trebuie să fie interpretate ca un proces făcut medicului de familie ci, dimpotrivă, ca o incitare spre a realiza rolul deosebit de important pe care acesta îl are în diagnosticul patologiei glandelor mamare.

Instruirea studenţilor şi rezidenţilor în acumularea datelor privind examenul fizic al sînilor trebuie să includă:

- prezentarea elementelor anatomice;
- cunoaşterea modificărilor fiziologice ale glandei mamare în perioadele adolescenţei, vîrstei fertile, peremenopauzei şi menopauzei;
- însuşirea practică a elementelor examenului şi interpretarea rezultatelor acestui examen;
- definirea metodelor de depistare în cadrul acţiunilor de tip screening şi a posibilităţilor diagnosticului precoce cu implicaţiile sale prognostice.

Medicul de familie trebuie să fie convins de rolul său în acţiunile de diagnosticare a afecţiunilor glandelor mamare. Acest rol poate fi uşor argumentat:

- practica sa îi permite un contact efectiv cu populaţia ce o deserveşte;
- importanţa acţiunilor educative, de informare şi sensibilizare pe care le poate presta;
- rolul coordonator în activităţile de depistare organizate de specialişti şi unităţi specializate.

Aspectele de ordin psihologic sau care ţin de mediul în care medicul practică (urban, rural), adresabilitatea nu trebuie să constituie dificultăţi în realizarea examenului senologic.

Elementele majore ale succesului examenului clinic, ca modalitate de diagnostic, sunt experienţa, minuţiozitatea şi îndemînarea, mai puţin tehnica folosită de examinator. Experienţa se realizează prin numărul mare de examene practicate la cazuri de vîrste diferite, cu variate configuraţii anatomice, în condiţii de normalitate sau prezentînd leziuni. Fără un examen minuţios experienţa şi talentul clinicianului pierd din valoare. Vizualizare, palparea, examenele paraclinice trebuie efectuate în complex.

Practicarea examenelui fizic de către specialişti antrenaţi poate aduce această metodă aproape de eficienţa mamografiei în acţiunile orientate

spre încercările de reducere a mortalităţii prin cancer de sîn. În această abordare, examenul clinic poate fi acceptat ca metodă de screening.

Anamneza minuţioasă are drept scop precizarea motivelor pentru care este solicitat examenul, eventualii factori de risc personali sau familiali.

Semnul de apel cel mai frecvent este descoperirea de către bolnavă a unei formaţiuni tumorale mamare, mai rar axilare. Unii autori afirmă că 70-80% din cazuri se prezintă pentru formaţiuni nedureroase, pentru „ceva diferit de starea locală anterioară".

Durerea, mastalgia, simptom mai puţin comun în cancer, are caracteristicile descrise într-un subcapitol special din această lucrare. Persistenţa durerii după menstruaţie, apariţia după menopauză, localizarea în cadranele interne sunt elemente de suspiciune.

Factorii de risc. Factorii de risc vor fi doar enumeraţi. O descriere detaliată se va face în capitolul ce tratează diagnosticul cancerului mamar.

A. Antecedente personale

- vîrsta pacientei;
- vîrsta la care s-a produs prima menstruaţie;
- caracterele ciclului menstrual;
- vîrsta la care a evoluat prima sarcină la termen;
- numărul sarcinilor;
- modul în care s-a făcut alăptarea (eventualele incidente, accidente);
- antecedente chirurgicale, în special mamare (indicaţii, protocol, examen anatomo-patologic);
- antecedente ginecologice, tratamente hormonale;
- regim alimentar, obezitate, traumatisme;
- vîrsta menopauzei.

B. Antecedente familiale

- distrofii mamare (sau alte afecţiuni benigne);
- cancerul sînului;
- cancere ovariene sau colorectale.

Un rol deosebit pentru medic are *tehnica examenului fizic.* Influenţele ciclului menstrual asupra structurilor mamare normale şi patologice sunt cunoscute de mult timp (A. Cooper, 1838). Efectuarea examenului fizic al sînilor se plasează în perioada postmenstruală, cînd densitatea glandulară scade, în unele cazuri după un tratament progestativ sau de reducere a congestiei), în aceste condiţii se poate constata dispariţia unui

„placard" de mastoză, examenul este nedureros şi mai fiabil. Este necesară o lumină convenabilă. Examenul se practică, evident, bilateral.

Vizualizarea şi poziţia bolnavei este dinamică, fiecare dintre posturile recomandate oferind condiţii bune pentru sesizarea anumitor (posibile) modificări. Pacienta se va afla în ortostatism sau poziţie şezîndă, braţele pe lîngă corp situaţie în care pot fi observate modificări de volum (din faţă şi din profil), asimetrii, denivelări tegumentare, modificări la nivelul mamelonului.

Ridicarea braţelor face posibilă depistarea modificărilor pielii în cadranele inferioare sau la nivelul şanţului submamar. Plasarea mîinilor pe şolduri evidenţiază refracţiile tegumentare (prin contracţia marelui pectoral), înclinarea toracelui înainte exclude suportul reprezentat de planul osos.

A doua parte a examinării se face cu bolnava în decubit dorsal, eventual cu o perna mică sub umărul ipsilateral, braţele pe laturile corpului apoi ridicate deasupra capului. Sînul este un organ extern care poate fi explorat prin inspecţie şi palpare.

Inspecţia. Poate decela 3 categorii de semne:

- modificări ale volumului mamar, asimetrii (asimetria fiziologică, frecventă, rareori importantă);
- anomalii tegumentare, mamelonare (retractil, exces de volum localizat, scurgeri anormale);
- ulceraţii, leziuni eczematiforme, semne inflamatorii, echimoze, cicatrici.

Creşterile în volum se pot însoţi de accentuări ale circulaţiei venoase. Uneori, deformările prin proeminenţa tegumentelor pot fi localizate la nivelul prelungirii axilare.

Modificările grosimii tegumentelor, paralelismului pliurilor cutanate sau poziţiei mamelonului pot fi discrete sau evidente, spontan sau prin contracţia muşchilor pectorali. Există stări patologice benigne (exemplu: necroza grăsoasă) care pot determina retracţii.

Edemul este mai evident în cadranele inferioare (inspecţie cu braţele ridicate) şi poate fi explicat de obstrucţia limfatică din cancer, extenzia invaziei ganglionare sau de procese benigne.

Eritemul poate fi localizat sau generalizat, explicat de cancerul inflamator, mastita periductală, abces.

Palparea. Se face progresiv, cu degetele apropiate (mîna plată), executînd o presiune ușoară începînd de la nivelul complexului areolo-mamelonar, circular, spre periferie. Sunt practicieni care recomandă debutul palpării la nivelul zonei suspecte și continuarea, în toate sensurile. Palparea poate fi făcută și cu degetele index și medius ale fiecărei mîini pe linii semicirculare distanțate la cca 1 cm, cuprinzînd întreaga zonă glandulară.

Pielea va fi mobilizată în raport cu glanda în special în zona aflată în raport cu o eventuală tumoră, în cazul sînilor voluminoși glanda va fi ridicată de pe planul mușchilor pectorali pentru a o putea palpa în toată grosimea.

Prezența ridurilor cutanate, în absența unei tumori, pune probleme de diagnostic cu vergeturile (ce apar după naștere), efectele utilizării sutienului cu armătură, senescența mamară (în special în cadranele inferioare), cancer fără formațiune palpabilă cu reacție stromală intensă. Conexiunile cutanate vor fi cercetate cu atenție utilizînd inspecția spontană, inspecția dinamică (sunt retracții ce devin evidente doar cu ocazia unei mișcări a pacientei sau deplasarea digitală a pielii în raport cu tumora).

Palparea executată cu pacienta în poziție șezîndă facilitează cercetarea cadranelor superioare, prelungirii axilare și regiunii supraclaviculare. În decubit dorsal, aria destinată palpării este delimitată de stern, linia medio-axilară, claviculă și rebordul costal.

Contracția marelui pectoral (adducție forțată-manevra Tillaux) favorizează evidențierea conexiunilor tumorii cu țesuturile supra și subiacente.

Existența unei formațiuni obligă la precizarea următoarelor caractere:

- localizarea se face în unul din cele 4 cadrane, zona areolo-mamelonară sau una din prelungirile glandei (axilară, subclaviculară etc);
- dimensiunea (cea mai mare, măsurată cu un instrument culisabil);

Aprecierea clinică a volumului tumoral este totdeauna superioară realității datorită reacției stromale și edemului peritumoral. Ea este dificilă în cazul distrofiilor și formațiunilor cu dimensiuni mici.

Pentru testarea eficienței palpării au fost utilizate modele confecționate din silicon conținînd tumori cu dimensiuni variind între 0,3 cm și 1 cm, consistență dură, medie și moale, situate la profunzimi

medii şi mari în „ţesutul glandular" (S.W. Fletcher, 1985). S-a constatat că grupul de medici testat a realizat identificarea a 44% din totalul formaţiunilor; 87% din tumorile cu dimensiuni de 1 cm, 33% de 0,5 cm şi doar 14% de 0,3cm; formaţiunile dure în 56%, cele de consistenţă medie şi moale 36% şi 40%; formaţiunile situate în profunzimi medii şi mari în 44%.

Eficienţa examenului nu prezintă variaţii semnificative în funcţie de gradul specializării (medic generalist, chirurg, ginecolog). Gradul eficienţei creşte în raport cu durata timpului afectat examenului.

Tumori de volum similar sunt mai uşor de identificat dacă au sediul în sîni de dimensiuni mici şi sunt superficiale decît dacă se află în glande hipertrofiate, la persoane obeze sau au localizare profundă.

- limitele, mai mult sau mai puţin precise, uneori greu de apreciat;
- consistenţa: moale, elastică, renitentă, fermă, dură sau granulară;
- mobilitatea în raport cu pielea şi planurile profunde;
- sensibilitatea.

Prezenţa unei ulceraţii sau eczeme mamelonare face necesară cercetarea unei infiltraţii subiacente sau a unei tumori. Retracţia mamelonară, izolată sau asociată scurgerilor anormale poate fi explicată de o formă de patologie benignă (ectazie ductală, mastită plasmocitară) sau de o leziune neoplazică infiltrativă.

În cazul scurgerilor mamelonare vor fi precizate:

- culoarea (galben, verzui, maron, roşu) şi aspectul (seros, apos, lactescent, sanguinolent);
- uşurinţa cu care se produce, spontan sau indus, şi orificiul galactoforului (sau orificiile) responsabile de apariţia scurgerii (folosind inspecţia cu lupa);
- zona la nivelul căreia presiunea provoacă scurgerea;
- posibila asociere a unei formaţiuni tumorale.

Scurgerea mamelonară pluriorificială şi bilaterală traduce, de obicei, o galactoree sau un proces distrofic benign. Cea uniorificială, sero-sanguinolentă, este martor al unei patologii organice benigne (85-90%) sau maligne (5-15%). Cînd leziunea este malignă această scurgere traduce frecvent un cancer intra-galactoforic in situ. Asocierea scurgerii uniorificiale unei tumori amplifică posibilitatea existenţei cancerului.

Palparea ariilor ganglionare (axilară, supra și subclaviculară) se poate realiza pacienta fiind în picioare, cu brațele flectate în articulația cotului (sau cu mîinile pe umerii examinatorului) sau în decubit dorsal, brațele în lungul corpului. Ridicarea umerilor favorizează palparea regiunii supraclaviculare.

Eventualele adenopatii trebuie caracterizate: localizare, mărime, număr, consistență, mobilitate pe structurile subiacente. Elementele clinice care conturează suspiciunea de invadare galglionară: diametre egale sau mai mari de 1 cm, duritate, neregularitate, fixare, ganglioni multipli sau grupați, în unele cazuri, în special în cele cu procese inflamatorii de mică importanță, există adenopatii mici, moi, mobile care pot fi considerate ca neinvadate. Adenopatiile supraclaviculare sunt, de regulă, patologice. O tumoră de dimensiuni mari poate fi suspectată de malignitate în lipsa adenopatiilor.

Rezultatele examenului clinic permit, uneori cu o anumită evidență, suspectarea naturii benigne sau maligne a leziunii.

Procesele benigne sunt prezente în special la femeile aflate în perioada de activitate genitală dezvoltîndu-se rar în postmenopauză. În general, sunt tumori bine delimitate, unice sau multiple, fără aderențe cutanate sau profunde, uneori asociate cu adenopatii axilare fără elemente care să suspicioneze invazia.

Elementele clinice ale diverselor procese benigne (FA, tumora filodă, MFK, patologia inflamatorie etc) sunt descrise într-un capitol separat. Există situații în care procese benigne (confirmate histologic) prezintă semne clinice suspecte:

- ulcerațiile tegumentare ce pot însoți tumora filodă;
- adenopatiile axilare ce sunt decelabile premenstrual în cazurile cu FA sau MFK;
- caracterele formelor tumorale de adenoză sclerozantă (formațiuni dure, delimitate imprecis, fixe);
- leziunile inflamatorii (mastita cronică, mastita granulomatoasă, galactocelul etc.).

Tumorile maligne se însoțesc de o serie de caracteristici generale:

- în ordinea frecvenței sediului: 45% sunt situate în cadranul supero-extern, 20% în cadranul infero-extern, 35% în cadranele interne;
- consistența dură, neregularitatea, fixitatea;

- adenopatiile, inițial decelabile în zona axilară inferioară, pot fi mici, dure, rulînd pe grilajul costal sau voluminoase și de consistență moale;
- retracția mamelonară este inconstantă și ireductibilă;
- formele galactoforice infiltrante nu au particularități semiologice;
- forma schiroasă, din contra, are semne evocatoare; retractilitate ce poate afecta întregul sîn, fixarea pielii, uneori ulcerații și noduli de permeație.

Există forme de cancere (comedocarcinom, cancer coloid, tubular sau papilar, cancer intrachistic) care au caractere clinice de benignitate. Unele erori în diagnosticul tumorilor maligne sunt explicate de faptul că medicii mai puțin experimentați consideră că natura canceroasă este exclusă de absența așa-ziselor semne patognomonice ale malignității. Aceste semne lipsesc, de cele mai multe ori, în cancerele de dimensiuni mici și sunt frecvente în cancerele avansate. Ținînd cont și de aspectele contradictorii ale unor informații furnizate de examenul clinic putem avea convingerea că nu există semne patognomonice și că efectuarea examenelor paraclinice este obligatorie.

După realizarea examenului fizic ne putem afla în fața a două eventualități (excluzînd, bineînțeles, normalul și patologia de altă natură decît cea tumorală):

- tumora prezintă caractere de malignitate; cazul va fi investigat conform tacticii ce va fi prezentată în cadrul diagnosticului cancerului de sîn;
- leziunea pare benignă și face necesare examene complementare pentru a confirma rezultatul examenului clinic.

Trebuie subliniată diferența dintre grupurile de paciente perimenopauzal și postmenopauzal care se prezintă pentru examenul senologic. Cum s-a arătat, în perioada de după menstruație densitatea glandulară scade, în postmenopauză raportul grăsime/elemente glandulare este mai mare și palparea (ca și mamografia) mai exacte. Activitatea ciclică dispare, incidența modificărilor fibrochistice scade. Aproximativ 10% din cancerele dezvoltate în această perioadă pot fi detectate prin palpare fără a putea fi evidențiate mamografic. Această observație constituie un argument suplimentar pentru necesitatea executării examenului clinic.

În primul grup, descoperirea unei formațiuni suspecte dar fără caractere de malignitate, puncția va stabili dacă formațiunea este chistică

sau solidă, în cazul chisturilor, după aspirație, formațiunea dispare. Biopsia se impune dacă nu se constată dispariția completată sau aspiratul este sanguinolent.

Cînd formațiunea dispare și aspiratul nu este sanguinolent se recomandă mamografia. Dacă este negativă, examenul clinic se repetă după 2-3 luni, postmenstrual. În cazul refacerii formațiunii se recomandă excizia.

Dacă formațiunile chistice nu se refac este recomandat examenul clinic la intervale de 4-6 luni. În situațiile în care examenul citologic și mamografia nu sunt sugestive cu toate că, în general, patologia este benignă se recomandă biopsia.

Examenul clinic al cazurilor operate este mai dificil mai ales în cazul intervențiilor multiple și asocierilor radio-chirurgicale. Dificultățile sunt legate de existența aderențelor cutanate sau la planul pectoral, scleroza glandei.

Diagnosticul recidivei unui FA sau al unei formațiuni chistice nu pune probleme importante.

Examenul pacientelor cu mastectomie cuprinde investigarea următoarelor zone: perete toracic, axilă, ariile supraclaviculară și sternală, brațul homolateral.

Recurențele locale se prezintă, cel mai frecvent, sub forma unor noduli epidermici sau dermici, mai rar musculari. Chiar dacă acești noduli par elemente cicatriciale sau granuloase este recomandată biopsia. La bolnavele tratate pentru cancer orice anomalie, (indurație, tumefacție axilară etc) trebuie considerată o recurență pînă la proba contrarie.

Diagnosticul recurențelor locale după lumpectomie și radioterapie este mai complicat și necesită asocierea examen fizic – mamografie. Cea mai comună manifestare clinică este prezența unei formațiuni nedureroase la nivelul unde s-a practicat tumorectomia sau în vecinătate. Prezența unei formațiuni la nivelul zonei operate, în primul an, poate fi explicată de necroza grăsoasă pentru că recurențele locale nu sunt obișnuite în acest interval.

Recurențele regionale se manifestă clinic în raport cu sediul:

- adenopatii în orice zonă, inclusiv la nivelul peretelui toracic (ganglionii Rotter);
- plexopatie brahială sau edem al brațului (recurențe supraclaviculare);

- formaţiuni parasternale, epanşament pleural (recurenţe în grupul mamar intern).

Problemele diagnosticului clinic al patologiei tumorale în sarcină vor fi prezentate într-o secvenţă separată.

În depistarea patologiilor mamare un rol deosebit îl are responsabilitatea bolnavei, ţine de cultura sanitară a fiecărei femei.

Autoexaminarea sînilor (AES). Această modalitate rămîne un subiect controversat. Interesul său se bazează pe descoperirea (cca 90% din cazuri) de către pacientă a unei formaţiuni. Autodiagnosticul este adesea tardiv. Mai mult, cea mai mare parte dintre cancerele descoperite de femei se realizează întîmplător. Chiar femeile tratate pentru cancer de sîn practică AES într-un număr redus (43%) cu toate recomandările.

Prezentarea tardivă la medic, după autodescoperirea unei tumori, este explicată de o serie de fapte: educaţie sanitară precară, absenţa cunoştinţelor privind fenomenele normale şi patologice mamare, anxietatea, absenţa durerii. Multe femei replică la surpriza exprimată faţă de întîrzierea cu care s-au prezentat în raport cu momentul sesizării prezenţei tumorii: „nu m-a durut".

Cu toate acestea, s-a constatat că rata supravieţuirilor la 5 ani este mai mare în populaţiile care practică AES (75% faţă de 57%). Nu toate statisticile ajung la această concluzie. Retrospectivele realizate în SUA în ultimii 15 ani n-au putut stabili valoarea acestei tehnici şi nici impactul său real asupra mortalităţii.

Numeroşi factori (sociali, psihologici) influenţează practicarea AES. Autoexaminarea riscă să transforme sînul, obiect al senzualităţii şi maternităţii, într-un generator de îndoieli, temeri, ostilitate. Practicarea sa trebuie însoţită de informaţii privind bolile sînului, posibilităţile diagnosticului precoce şi terapeuticii pentru a diminua caracterul anxiogen al acestei metode. Principalul neajuns al AES rezidă în faptul că este acceptată cu dificultate, în SUA, 94% din femei cunosc tehnica dar o practică lunar doar 40%. Sondaje făcute în Europa constată că 54% din populaţia chestionată practică AES cu regularitate. Reţinerea este în relaţie cu teama descoperirii cancerului, mutilare, pierderea identităţii sexuale şi a seducţiei. Există şi factori care influenţează pozitiv practicarea AES. Încrederea sau satisfacţia capacităţii de a se autoexamina reprezintă circumstanţele cel mai frecvent citate ca benefice pentru această metodă.

Succesul AES poate fi descoperirea bolii și nu prevenirea ei. Adesea, autoexamenul este neglijent pentru a nu descoperi anomalia, în aceste condiții s-a pus problema intensificării eforturilor în sensul perfecționării examenului medical (fără a descuraja AES). Autoexaminarea trebuie practicată în conjuncție și nu ca un înlocuitor al examenului clinic și mamografiei. AES este o metodă simplă, necostisitoare, neinvazivă și acceptată de persoanele mai vîrstnice.

Studii pe categorii populaționale largi, sponsorizate de OMS, indică procentaje semnificativ crescute de cancere descoperite prin AES comparativ cu loturi martor. Volumul tumorilor este mai redus iar invaziile ganglionare axilare mai puțin frecvente.

Cu siguranță, realizarea AES depinde de caracteristicile populației. Fără a detalia, le enumerăm pe cele mai importante: vîrsta, domiciliul (urban, rural), nivelul cultural și socio-economic, profesia, situația matrimonială, ciclicitatea menstruală, antecedente ginecologice (dispensarizările constituie un factor important pentru frecvența cu care se practică AES), antecedente obstetricale (femeile fără copii sau cu mulți copii practică mai rar), antecedente familiale, caracteristici anatomice individuale, însușirea metodei de realizare.

O serie de autori constată că femeile mai vîrstnice, cele mai expuse riscului, practică mai puțin AES. Densitatea glandei, modificările ciclice diminua fiabilitatea AES la femeile tinere. Datele în legătură cu vîrsta nu sunt concludente, în unele situații nu s-au putut stabili relații în legătură cu vîrsta și frecvența practicării AES.

Femeile care își însușesc practica de la un medic sau cadru mediu o aplică mai ritmic decît cele care se informează utilizînd alte surse. Totuși, importanța informării prin alte mijloace rămîne o realitate.

AES trebuie practicată o dată pe lună, după menstruație, începînd de la vîrsta de 20 de ani. Același ritm este recomandat și după instalarea menopauzei. Se sugerează marcarea în calendar a zilelor în care se practică AES.

În cazurile la care a fost practicată histerectomia, funcția ovariană menținîndu-se, există o oarecare dificultate în determinarea momentului optim pentru AES. Acest moment se poate stabili după o testare de 3-4 luni. Medicii trebuie convinși de rolul pe care îl au în educarea populației privind necesitatea practicării și cunoașterea tehnicii AES. Personalul

medico-sanitar nespecializat în patologia mamară este în postura de a se documenta. Educarea populației trebuie făcută permanent pentru că a fost constatată tendința de abandonare a metodei.

Instruirea privind AES se va face explicînd femeilor că nu li se prezintă o metodă de depistare a cancerului ci posibilitatea de a sesiza eventuale modificări la nivelul sînilor. De altfel, cei ce se ocupă cu prezentarea AES încep prin a o defini ca metodă sistematică efectuată în scopul detectării unei anomalii.

Însuşirea tehnicii şi debutul practicării AES trebuie să se plaseze, cum s-a specificat, în jurul vîrstei de 20 de ani şi să continuie toată viața.

S-a pus întrebarea dacă toate femeile trebuie sfătuite să practice cu regularitate AES. Răspunsul poate fi negativ. Această poziție este motivată de scăderile metodei (eficiență discutabilă în reducerea mortalității prin cancer mamar, nerespectarea tehnicii, anxietatea etc). Chiar şi o promovare prea „riguroasă" a însuşirii şi practicării AES poate declanşa o stare de disconfort psihic.

Majoritatea celor care analizează AES ajung la concluzia că această metodă este recomandată şi practicarea ei orientată spre cea mai bună condiție. Pentru a-şi atinge scopul AES trebuie realizată după o tehnică adecvată. Inspecția va fi făcută în fața oglinzii, din profil şi din față, cu brațele coborîte pe şolduri, apoi ridicate, cu mîinile pe coloana cervicală şi în timp ce se contractă muşchii pectorali.

Prin inspecție pot fi sesizate o serie de modificări:

- asimetrii (femeile vor fi informate că există asimetrii fără semnificație patologică);
- eritem, cruste;
- poziția mameloanelor, eventuale retracții sau scurgeri spontane;
- deformări ale tegumentelor mamare.

Palparea se realizează cu mîna dreaptă pentru sînul stîng şi invers. Mîna ce nu palpează poate susține sînul palpat. Palparea în ortostatism se poate face şi în baie, tegumentele fiind umede sau acoperite cu o peliculă de săpun sau altă soluție care favorizează alunecarea. Manevra se execută cu ajutorul degetelor 2, 3, 4, sistematic începînd din cadranul supero-extern apoi median şi infero-intern şi extern incluzînd şi zona areolară. Poate fi recomandată examinarea mai insistentă a cadranului supero-extern.

Palparea se poate completa în decubit dorsal, cu o pernă sub hemitoracele din partea examinată şi cu braţul sub cap. Ordinea în care se face palparea în această poziţie este jumătatea internă a glandei (de la mamelon spre stern şi în spaţiul cuprins între claviculă şi şanţul submamar), cadranele externe controlîndu-se cu braţul de aceeaşi parte plasat lîngă corp. A fost propusă şi palparea într-o ordine ce cuprinde zone verticale, inclusiv axila.

Dacă autoexaminarea deceleează modificări este imperios necesar ca femeia să solicite imediat o consultaţie de specialitate. Ameliorarea capacităţii de evidenţiere a proceselor patologice prin AES a fost pusă în relaţie directă cu timpul afectat examenului.

2.2. Examenele paraclinice

Nici o metodă izolată nu permite detectarea cu certitudine a unei forme de patologie mamară, în special a cancerelor infraclinice.

Examenul clinic, utilizat ca metodă unică de explorare a sînului, nu poate diagnostica natura benignă sau malignă a proceselor dezvoltate la acest nivel. Indicarea examenelor paraclinice este obligatorie.

Diagnosticul senologic este bazat pe un trepied constituit din examenul clinic, mamografia şi citologia. În ultimii ani au fost folosite şi alte tehnici care s-au impus mai mult sau mai puţin: ecografia, termografia, rezonanţa magnetică etc. Indiferent de tipul metodei, etichetarea finală a leziunii este histopatologică.

1. Termografia. Este o metodă directă de măsurare a temperaturii bazată pe principiul conform căruia procesele inflamatorii şi neoplazice produc o creştere a temperaturii locale ce poate fi detectată la suprafaţa pielii. Utilizează mai multe tipuri de tehnică: teletermografia (măsurarea radiaţiei infraroşii emisă de piele), termografia cu cristal lichid, termografia computerizată, măsurarea microundelor şi stresstermografia.

Metoda a intrat în discuţie în 1956 cînd R. Lawson a observat diferenţele de temperatură la nivelul tumorilor. Creşterile de temperatură nu sunt determinate de toate cancerele. Ţesutul adipos acţionează ca o barieră faţă de conducerea căldurii sub piele. Sistemul vascular poate fi un conducător de căldură.

Rezultatele termografiei sunt înscrise pe o scală de la I la V. Aproximativ 90% dintre pacientele incluse în clasele ThIV şi ThV au

fost confirmate cu cancer. S-a constatat că prognosticul acestor cazuri este mai rezervat decît cel al asa-ziselor „cancere reci".

Termografia este o metodă utilă în diagnosticul şi supravegherea terapeutică a infecţiilor mamare. În cancerele inflamatorii, normalizarea termografiei (după chimioterapie) poate fi un reper pentru indicarea tratamentului chirurgical.

Rezultatele termografiei, sub raportul fiabilităţii, sunt în raport direct proporţional cu volumul tumorii. Termografia este eficientă în detectarea tumorilor cu diametre de 5 cm sau mai mari. Această metodă nu poate fi utilizată în acţiunile de depistare. Rata detectării cancerului de sîn prin termografie este de 42% (examenul fizic 57%, mamografia 91%). Rezultatele fals pozitive se ridică la 20% (abcese, galactoforite, fibroadenoame) iar cele fals negative la 23%. Fiabilitatea metodei este redusă fapt ce explică lipsa afirmării sale în practică.

2. *Ecografia.* Intensitatea undelor sonore, produse prin efect piezo-electric, propagate în ţesuturi descreşte progresiv datorită:

- divergenţei fascicolului care antrenează o creştere a suprafeţei şi o scădere a intensităţii;
- absorbiţiei (cantitatea de energie transformată în căldură prin contactul cu particulele intrate în vibraţie cu unda sonoră);
- reflecţiei, care este proprietatea fizică a ultrasunetelor ce permite utilizarea în scop diagnostic (o undă ce traversează o interfaţă ce separă două medii de impedanţe acustice diferite este, în parte, reflectată).

Ultrasunetele sunt utilizate în investigarea sînului de mai mult de 40 de ani (în 1952, J. J. Wild şi D. Neal au testat potenţialul metodei pentru a defini structura mamară normală şi în decelarea formaţiunilor tumorale). începînd cu 1970, au fost introduse în practică echipamente speciale pentru investigarea sonografică mamară. În ultima decadă, progresele acestei metode au dus la furnizarea de imagini cu rezoluţie mare fără a ajunge la performanţele mamografiei.

Ecografia deţine un loc privilegiat în studiul şi diagnosticul proceselor benigne şi maligne mamare. Mult timp s-a considerat că acest examen este metoda de elecţie în depistarea leziunilor benigne chistice. În ultima perioadă, a fost creditată şi cu disponibilităţi în diagnosticul cancerelor mamare. A reduce valoarea ecografici la capacitatea de a diferenţia prezenţa sau absenţa lichidului chistic echivalează cu a miza pe faptul că

mamografia se rezumă la diferenţierea opacităţilor rotunde de cele ce au altă formă.

Ecografia este o metodă simplă, rapidă, practicabilă cu aparatură obişnuită. Bineînţeles, pot fi utilizate echipamente cu performanţe mari dar această posibilitate depinde de numărul de examinări, aspecte financiare, spaţii, calitatea specialiştilor etc. Este un examen complementar examenelor clinic şi radiografie, substitutiv doar pentru investigarea femeilor sub 30 de ani. În diagnosticul tumorilor benigne este o metodă complementară indispensabilă. Acest avantaj nu se verifică pentru leziunile maligne, în majoritatea cazurilor hipoecogene.

De dată relativ recentă este utilizarea sondelor Doppler pentru studiul vascularizaţiei sînului (fluxul în arterele aferente, modificări ale circulaţiei la nivelul vaselor situate în amonte de tumoră etc).

Aspectul ultrasonic al sînului depinde de vîrsta pacientei, status-ul hormonal, proporţia ţesutului glandular şi a celui adipos. Ecografia normală obiectivează de la suprafaţă spre profunzime:

- o lamă subţire, ecogenă, corespunzătoare pielii;
- o zonă slab ecogenă, mai extinsă, legată de ţesutul subcutanat;
- o zonă reflectantă, heterogenă dar regulată ce corespunde parenchimului glandular;
- un spaţiu ecogen ce corespunde planului musculo-aponevrotic toracic.

Semne ecografice anormale. Se poate considera că există două categorii de imagini anormale: anecogene şi ecogene.

Apariţia zonelor anecogene poate avea două semnificaţii: zonă homogenă fără interfaţă sau regiune de atenuare sonoră.

Zonele homogene fără interfaţă

O colecţie lichidiană nu produce ecouri, absorbţia este în funcţie de proprietăţile fizice ale lichidului, nu se constată atenuări ale energiei sonore. Peretele posterior al leziunii prezintă o vizibilitate netă. Descrierea aparţine unei formaţiuni chistice a cărei formă este variabilă în raport cu faptul că este palpabilă (sub tensiune) sau nu. Poate fi ghidată puncţia.

Regiunile de atenuare sonoră. Unele tipuri tisulare provoacă zone de atenuare ce pot fi detectate în două eventualităţi:

- prezenţa unei interfeţe ce separă două medii de impedanţă acustică foarte diferite ce reflectă aproape în totalitate energia sonoră (chist puncţionat şi injectat cu aer, fibroadenoame cu calcificări);

- existența unei structuri tisulare heterogene ce conține un număr foarte mare de interfețe care antrenează o atenuare foarte rapidă (majoritatea leziunilor maligne).

Zonele ce posedă ecouri pot fi explicate de procese benigne sau maligne. Fibroadenoamele au o ecogenicitate identică sau superioară celei a parenchimului adiacent, limite nete, regulate, deformează arhitectura sînului fără a o întrerupe.

Pierderea acestor caractere de benignitate implică existența unei regiuni a cărei organizare tisulară este mai puțin riguroasă și tinde să devină anarhică;

- hipoecogenicitate tumorală;
- atenuare brutală ce poate determina o „gaură" ecografică;
- limite imprecise;
- alterarea structurilor mamare din apropiere;
- pierderea informației în zona retrotumorală.

Dificultățile de interpretare pot fi legate de cauze topografice (proximitatea mamelonului, procese situate în cadranele interne) sau structurale (prezența macrocalcificărilor, edemul pronunțat, heterogeneitatea tisulară). O serie de progrese tehnice au condus la diminuarea acestor dificultăți.

Complementaritatea ecografie-mamografie. Fiecare dintre metode prezintă avantaje și limite. Avantajele unei metode constituie limite ale celeilalte și invers, în principiu, ecografia este un examen complementar mamografiei.

Avantajele mamografiei:

- eficiență mare în explorarea sînilor ce conțin cantități importante de țesut adipos;
- singura metodă capabilă să distingă focare de microcalcificări izolate;
- furnizarea de imagini aproape complete ale celor doi sîni.

Limitele mamografiei:

- iradierea (foarte ușoară, acceptabilă);
- eficiență scăzută pentru investigarea sînilor denși, cu edem sau fibroză;
- corespondența între ceea, ce se palpează și imaginea mamografiei nu este absolută.

Avantajele ecografiei:
- metodă ideală pentru explorarea sînilor cu densitate mare, fibroză, edem;
- concordanţă excelentă cu datele examenului clinic;
- rezultate bune în cercetarea zonelor periferice şi profunde;
- absenţa iradierii.

Limitele ecografiei:
- fiabilitate redusă în investigarea sînilor grăsoşi;
- incapacitatea vizualizării focarelor de microcalcificări izolate sau a multor leziuni cu diametre mai mici de 2 cm;
- dificultăţi în diferenţierea leziunilor solide benigne şi maligne;
- fără valoare în screening-ul femeilor asimptomatice.

Sînul este singurul organ în care utilizarea ecografiei n-a indus modificări profunde ale strategiei diagnosticului. Aceasta si datorită capacităţilor exploratorii deţinute de investigaţia radiologică. Mamografia si ecografia trebuie considerate ca metode complementare si nu competitive.

Investigaţia ecografică trebuie să fie precedată de anamneză şi examenul clinic.

Sub vîrsta de 30 de ani ecografia este un examen preferat prin fiabilitatea redusă a mamografiei la această categorie. Aceeaşi preferinţă este valabilă si pentru evaluarea mamară la gravide, în perioada lactaţiei şi după radioterapie.

Între 30 şi 50 de ani examenul radiologie primează, cel ecografic fiind indicat în situaţiile în care există dubii în legătură cu o opacitate radiologică.

După 55 de ani ecografia este cel mai adesea inutilă datorită abundenţei ţesutului adipos care face această explorare puţin fiabilă şi greu de interpretat (examenul radiologie are un randament major).

MFK, diagnosticată ecografic, va fi supravegheată prin aceeaşi metodă (dimensiunea formaţiunilor chistice, evoluţia lor, eventuala condensare) complementată mamografic (leziuni suspecte).

Decelarea clinică a unei formaţiuni indică mamografia şi, în completare sistematică, ecografia. Această asociere permite diferenţierea între două tipuri de opacităţi benigne (FA şi chist). Ecografia facilitează direcţionarea citopuncţiei nodulului de dimensiuni reduse şi controlul

volumetric al leziunii (în cazul în care nu se realizează tratamentul chirurgical). Scurgerile mamelonare anormale unilaterale pot fi explorate cu ajutorul asocierii examenelor radiologie, ecografic şi citologic (în scurgerile bilaterale ecografia nu are valoare).

Chiar dacă sonografia nu are rol în screening, ea poate fi utilizată ocazional în evaluarea unor cazuri selectate ca suspecte de cancer (utilitate în localizarea unei formaţiuni detectată într-o singură incidenţă mamografică). O sonogramă considerată normală nu exclude posibilitatea carcinomului.

În majoritatea practicilor radiologice actuale principala indicaţie a ecografici rămîne diferenţierea formaţiunilor chistice de cele solide. Creşterea experienţei în evaluarea examinărilor combinate mamografie/ ecografie, ameliorarea echipamentelor pot extinde specificitatea sonografiei în evaluarea formaţiunilor solide şi reducerea indicaţiilor de biopsie excizională.

3. Mamografia. Este o proiectare bi-dimensională a unor structuri tri-dimensionale ce realizează imagini bazate pe capacitatea lor de absorbţie. Sunt folosite două forme, xeroradiografia şi tehnica „film/ screen", diferenţiate prin sistemele de detectare şi kilovoltajele utilizate.

Xeromamografia este utilizată discontinuu. Unii specialişti o consideră utilă pentru identificarea structurilor cu volum redus, în special a calcificărilor tumorale. Xeroradiografia este recomandată pacientelor cu sîni denşi sau cu anomalii ce au sediul periferic sau posterior. Se consideră că xeroradiogramele pun mai puţine probleme de interpretare.

Film/screen mamografia are avantajul unui contrast foarte bun pentru vizualizarea leziunilor. În această tehnică sînul poate fi compresat între plăci rigide în ideea reducerii variaţiilor de grosime şi a dozelor necesare obţinerii unor imagini optime.

Sunt necesare cel puţin două incidenţe de explorare pentru fiecare sîn. Proiecţia cea mai comună este cea medio-laterală. Această incidenţă este justificată de cunoaşterea faptului că un mare număr de procese patologice se dezvoltă în cadranele externe.

A doua incidenţă, obţinută în mod curent, este cea cranio-caudală. Incidenţele adiţionale se practică pentru o mai bună evaluare a unei formaţiuni palpabile sau detectate mamografic prin incidenţele curente.

Examenul fizic are importanță în contextul explorării mamografice sau în stabilirea utilizării ecografici ca metodă complementară.

Mamografia, test radiografie, poate decela leziunile maligne cu 2-4 ani înainte ca acestea să fie palpabile. Majoritatea leziunilor detectate prin mamografie sunt curabile prin intervenții mai limitate decît mastectomia totală.

Examenul fizic și mamografia sunt metode care au probat capacitatea de diagnostic în patologia mamară în scopul final, detectarea cancerului. Mamografia este metoda mai sensibilă cu toate că ea nu exclude (cînd este negativă) posibilitatea cancerului în special în cazurile cu formațiuni palpabile. Metodele sunt complementare. Un examen clinic cu rezultat negativ nu trebuie să întîrzie biopsierea unei leziuni suspecte mamografic.

În toate cazurile în care există un istoric sugestiv, formațiuni palpabile, scurgeri mamelonare etc este indicată mamografia. Metoda trebuie practicată și în situațiile cînd diagnosticul clinic se impune, în special pentru a investiga sînul opus. Prin posibilitățile de detectare a leziunilor preclinice, mamografia este indicată în activitatea de depistare.

Iată recomandările American Cancer Society privind practicarea acestor examene:

- 20 de ani și peste această vîrstă: AES lunar;
- 20-40 de ani: examen la fiecare 3 ani și o mamografie (inițială) între vîrstele 35 si 40 de ani;
- 40-50 de ani: mamografie la 1 sau 2 ani în funcție de rezultatele examenului clinic, efectuat anual;
- după 50 de ani: examen clinic și mamografie efectuate anual.

În cazurile cu istoric familial sau antecedente personale semnificative aceste recomandări vor fi reorientate.

Chiar dacă procesele maligne mamare disemineaza pe cale sanguină și limfatică prognosticul este în relație directă cu dimensiunile leziunii și interesarea ganglionară în momentul diagnosticului.

S-a constatat că screening-ul mamografic poate reduce numărul cazurilor cu ganglioni pozitivi cu 50%.

Diferențierea între diagnostic și depistare trebuie să fie înțeleasă cu claritate. Scopul screening-ului femeilor asimptomatice este de a detecta leziunile într-un stadiu precoce. Desigur, o serie de biopsii „induse mamografic" relevă leziuni benigne. Sunt utilizate metode care au drept

scop reducerea utilizării biopsiei căci, aşa cum se poate constata, mamografia nu poate diferenţia totdeauna leziunile benigne de cele maligne.

Radiologul ce interpretează mamografia trebuie să fie un specialist bine antrenat şi care să cunoască elementele echipamentului pe care îl utilizează. Raportul său trebuie să cuprindă indicaţii privind prezenţa sau absenţa anomaliilor suspecte. Erorile diagnosticului mamografie pot fi explicate de două eventualităţi: nedepistarea unui element anormal şi interpretarea greşită a unei modificări decelate, în timp ce atenţia este orientată spre evitarea erorilor fals negative poate creşte rata erorilor fals pozitive, tradusă prin recomandarea unui număr excesiv de biopsii.

Interpretarea datelor furnizate de examenul mamografie este făcută de cel ce practică efectiv metoda şi este redactată în scris. Descrierea scriptică va cuprinde:

- aspectul general al sînului;
- descrierea imaginilor patologice şi sediul lor;
- aprecierea diagnostică (posibilitatea naturii benigne sau maligne, necesitatea supravegherii) şi conduita.

Redactarea concisă, clară, fără ambiguităţi va evita formulări care aparţin examenului histologic. Relativ frecvent, medicul radiolog îşi exprimă opinia privitor la necesitatea verificărilor citologice şi histologice. În aceste situaţii chirurgul trebuie să ţină cont de asemenea sugestii chiar dacă există discuţii pe tema creşterii numărului de biopsii inutile.

În 1913, chirurgul german A. Salomon, studiind radiografic cca 3000 amputaţii mamare, a stabilit corelaţii clinice, radiologice şi histopatologice privind elementele invazive în cancer. Au fost semnalate calcificările.

Radiologul S. Warren comunică în 1930, prima utilizare in vivo a mamografiei. Datorită calităţilor discutabile ale mamografiilor realizate cu raze X metoda nu s-a impus, în anii '30 au fost semnalate modificările radiologice legate de ciclicitatea menstruală.

În 1953, R. Leborgne descrie calcificările tumorale tipice şi specificitatea, lor pentru unele forme de cancer. J. Gershon-Cohen, promotor al metodei în SUA, corelează imaginile mamografice cu anatomia şi patologia.

R.L. Egan efectuează experimente extensive utilizînd diferite tehnici (1960). În continuare au. fost introduse inovaţii care ameliorau contrastul, eliminau artefactele, făceau posibile diferenţierile structurale (C. M. Gros,

1967). Perfecţionările ulterioare au privit calitatea filmelor, gradul iradierii, creşterea contrastului, diminuarea costului.

Prima acţiune de tip screening majoră a fost organizată în anii '60 de Health Insurance Plan of New York. Ea a fost urmată, în anii '70, de proiectele ample ale American Cancer Society şi National Cancer Institute care au cuprins screening-ul, folosind examenul fizic si mamografia, a 275.000 femei.

Calitatea mamografiilor a fost permanent ameliorată în ultimele două decade. Echipamentele convenţionale au fost înlocuite cu aparatură specializată în realizarea mamografiilor (energii joase, focalizare mică, compresiune uniformă a sînului, expunere automată, filme cu rezoluţie mare, sisteme digitale etc).

Unităţile ce realizează examenul mamografic sunt acreditate. Personalul se formează în cadrul programelor specializate, în SUA, între criteriile de acreditare utilizate de ACR Mammography Accreditation Program (1993) sunt incluse elementele majore privind certificatele de studii în biologie, medicină nucleară şi experienţă în mamografie (tehnică, protecţie, calitatea imaginii, interpretare, testare cu imagini fantomă). O mamografie realizată în condiţii tehnice suboptime crează, adesea, o situaţie mai rea decît lipsa efectuării acestui examen.

Aspecte mamografice ale sînului normal. Anatomia sînului este complexă datorită suprapunerilor dintr-un organ tridimensional proiectat în două dimensiuni. Incidenţa oblică permite realizarea de imagini ce cuprind un mare volum de ţesut mamar.

Pielea se detaşează ca imagine netă în incidenţa tangenţială şi este separată de parenchim prin ţesutul grăsos.

Elementele ductale converg spre mamelon iar conul parenchimului este delimitat de adipozitatea subcutanată şi retromamară. Se observă structurile cuprinse între ligamentele Cooper. Canalele galactofore sunt greu delimitabile pe mamografiile bidimensionale obişnuite. Ele pot apărea ca densităţi dispuse în formă de serpentine ce dau impresia nodularităţii. Vasele sanguine apar ca traiecte sinusoidale.

În majoritatea cazurilor parenchimul celor două glande apare simetric.

Există variaţii în distribuţia şi aparenţele diverselor structuri (elemente ductale, ţesut fibros sau adipos). Aceste aspecte contribuie la definirea noţiunii de normal, aplicată structurilor mamare.

Aspectele mamografice au fost grupate în 4 categorii (clasificarea J.N. Wolfe):

- conţinut adipos proporţional important, densitate radiografică redusă (N-1); risc redus; după 40 de ani se recomandă control mamografic la 3-5 ani;
- structuri canaliculare vizibile reprezentînd 25% din volumul sînului (P-1); risc scăzut; control la fiecare 2-3 ani (după vîrsta de 40 de ani);
- mai mult de 25% structuri canaliculare vizibile (P-2); risc crescut; după 35-40 de ani se recomandă controlul mamografic anual;
- structuri ce produc arii de densitate radiografică difuze (DY); risc major; control anual.

Cu toate că această clasificare permite comparaţii între diferite glande mamare examinate ea nu este justificată în încercarea de a aprecia profilul histologic prin extrapolarea aspectelor mamografice.

Modificările hormonale ciclice influenţează imaginile. Pînă în perioada ovulatorie sînul este mai clar (radiologie). Ulterior se instalează estompări ale contur找urilor şi lărgiri ale structurilor conjunctive. Acest aspect se poate observa si în timpul sarcinii şi lactaţiei.

Se consideră că parenchimul mamar dens (detectat mamografic) este mult mai marcat de riscul cancerului comparativ cu situaţiile în care predomină ţesutul adipos. Informaţiile pe această temă sunt controversate. Oricum, magnitudinea şi semnificaţiile dispunerii parenchimului ca factor de risc rămîn în discuţie.

Mamografia trebuie indicată judicios, evitînd transformarea sa într-un instrument care să confere certitudini motivate de labilitatea psihică a pacientelor sau să satisfacă „bulimia" de examene complementare necesare unor practicieni care mizează pe concluziile altora. Este o metodă marcată, ca şi altele, de imperfecţiuni. De aceea va fi încadrată în grupul de examene care vor conduce la diagnosticul pozitiv. Leziuni cu aspect clinic benign pot fi însoţite de imagini mamografice cu semnificaţii de malignitate la nivelul aceluiaşi sîn sau la nivelul sînului controlateral.

Înaintea vîrstei de 30 de ani aportul diagnostic al mamografiei este inconstant, densitatea glandei făcînd dificilă interpretarea.

Mamografia are meritul detectării leziunilor infraclinice. Din acest motiv va fi indicată, în afara altor categorii, grupelor de populaţie cu

risc. Bine realizată, mamografia explorează sînul cu o mare sensibilitate asigurînd prezentarea detaliilor de ordinul 0,2 pînă la 0,4 mm (ecografia are o rezoluţie de 2-4 mm).

În condiţii de execuţie optime, iradierea produsă cu prilejul efectuării acestui examen este puţin importantă.

Confirmînd datele clinice, mamografia obiectivează situaţia constituind un document. Apreciază dimensiunile tumorale (aport important în perspectiva indicării chirurgiei limitate), depistează eventualele forme plurifocale (contraindicaţii pentru rezecţiile parţiale), furnizează elemente care impun alte metode terapeutice decît chirurgia ca tratament primar, localizează formaţiunile ce urmează a fi puncţionate, decelează semne de puseu evolutiv (modificări cutanate, edem). Tehnicile manuale sau stereotaxice permit plasarea unor repere metalice utilizate drept ghid pentru realizarea exerezei chirurgicale.

Este foarte dificil să se facă recomandări privind cronologia supravegherii mamografice. Mamografia este indicată la orice vîrstă atunci cînd există elemente clinice de suspiciune (exceptîndu-se femeile foarte tinere), între 35 şi 40 de ani, unii o recomandă în ideea obţinerii unui „document" ce va servi drept comparaţie pentru eventualele modificări în timp. Mamografiile periodice (la intervale de 6 luni, apoi 1 an, cel puţin 3 ani) sunt indicate persoanelor cu risc. După vîrsta de 50 de ani, examenul se recomandă anual (sau ritmic, la un alt interval), eventual în cadrul screening-ului.

Inconvenientele şi limitele mamografiei. Imaginile furnizate de mamografie depind de densitatea parenchimului mamar, volumul sînului (sîn mic, placat pe torace sau sîn voluminos), prezenţa sau absenţa fibrozei care însoţeşte leziunea, topografia leziunii (profundă sau periferică), prezenţa sau absenţa microcalcificărilor.

Structura densă a sînilor femeilor cu vîrste sub 30 de ani, gravidelor sau a celor care alăptează, sau au fost iradiate, constituie dificultăţi de interpretare. De fapt, în condiţiile citate mamografia nu se recomandă.

Depistarea formaţiunilor situate în apropierea grilajului costal sau la nivelul prelungirii axilare presupune un efort.

Costul realizării mamografiei este de 5-10 ori mai mare decît efectuarea examenului fizic datorită faptului că se pun probleme de ordin tehnic, interpretarea nu este uşoară, iar personalul trebuie să fie foarte bine antrenat.

Mamografia nu este un substituient al examenului fizic, ci o metodă folosită într-un context ce conduce la realizarea diagnosticului.

Progresele recente ale tehnicii mamografice includ şi reducerea dozei de iradiere realizată prin ameliorarea receptorilor de imagine. Tehnicile actuale utilizează o iradiere medie cuprinsă între 0,06 şi 0,45 rad pentru o expunere. Aceasta reduce riscul. Oricum, raportul risc/beneficiu în practicarea mamografiei este unul favorabil prin capacitatea acestei metode de a detecta cancerele precoce în absența semnelor fizice.

Deşi nu sunt tolerabile, artefactele sunt numeroase şi pot fi explicate în mai multe moduri:

- defecte în poziționarea şi centrarea tubului, tensiune anodică sau filtre improprii;
- compresiune mamară neuniformă (una din scăderile metodei este dificultatea proiectării întregului parenchim pe sistemul detector);
- casete, filme, ecrane, developare.

Elementele enumerate pot fi generatoare de artefacte de origine tehnică. La ele se pot adăuga deformările de origine mamară: cutanate (pomezi, creme, pete de substanță radioopacă, pansamente, leziuni, calcificări ale glandelor sebacee etc) sau intramamare (zone topografice greu de explorat, superpoziții).

Deşi, rezoluția mamografică este foarte bună specificitatea este net inferioară, o imagine putînd corespunde unor tipuri lezionale diferite. Unele leziuni maligne pot îmbrăca aspecte de benignitate sau pot fi invizibile datorită absenței contrastelor sau densității glandei.

Scurgerile mamelonare. Problemele pe care le ridică prezența unei scurgeri mamelonare în afara momentelor fiziologice (sarcină, lactație) au la bază etiologia multiplă şi complexă a acestui sindrom, caracterizat printr-un polimorfism clinic şi imagistic.

Ținînd seamă de originea acestor scurgeri, se pot diferenția două categorii mai importante ale glandei mamare secretînde.

Mamela secretantă consecutivă unor factori funcționali extramamari, care prin intermediul hipofizei, interferează glanda mamară: tumori hipofizare, meningeoame, craniofaringeoame, tumori medulare, leziuni nervoase, hepatice, stressuri chirurgicale, precum şi unele endocrinopatii rare, care evoluează cu sindrom amenoree-galactoree, atrofie utero-ovarină (Sindrom Chiari-Frommel; D'Argontz, Del Castilia). Tot aici se

înscrie şi abuzul unor medicamente hormonale sau tranchilizante, precum si acţiunea prelungită a unor factori psihogeni.

Mamele secretante consecutive unor cauze locale mamare: displazice, tumorale, inflamatorii, în realitate, în foarte multe M. S. este greu, dacă nu imposibil, să se stabilească cu certitudine factorul cauzal.

Uneori caracterul imaginilor radiologice sugerează elementul dominant funcţional, alteori leziunea organică este pe primul plan şi, prin prezenţa sa, nu mai lasă loc la interpretări etiologice, mai mult sau mai puţin mecaniciste.

Caracterul secreţiilor poate avea oarecare valoare indicativă pentru natura leziunii mamare, dacă este apreciat cu suficient discernămînt. Pentru uşurinţa studiului diferenţiem două categorii:

- Secreţii nesîngerînde, spontane sau provocate, puţin abundente sau veritabilă galactoree uni- sau bilaterală, uni- sau multicanaliculară cu lichid lactescent, seros, citrin, apos, verzui sau chiar purulent. Practic, toate leziunile mamare pot evolua, la un moment dat, cu aceste tipuri de secreţie. Bilateralitatea, multiplicitatea canalelor secretante, aspectul net lactescent, pledează mai ales pentru un caracter funcţional al secreţiilor, dar nu este o regulă absolută. Noi am întîlnit carcinoame care au evoluat pe rînd cu secreţie apoasă (apă de stîncă), indiciul carcinomului pentru Haagensen, apoi lactescentă şi sîngerînd şi mamele secretante aşa-zise funcţionale, care au evoluat de la început cu secreţie sîngerîndă.

- Secreţiile sîngerînde sînt mai frecvente la femei de vîrstă mijlocie (30-40 ani), la care, sub presiune, se exprimă fie o picătură roşietică, fie net hemoragică, fie brună (sînge alterat).

Contrar unei anumite tradiţii de interpretare, mamela secretantă cu secreţie sîngerîndă corespunde rareori carcinomului. În statistica noastră numai 21% din secreţiile sîngerînde au avut origine neoplazică, în schimb, neoplaziile secretante au prezentat în 73% din cazuri secreţii sîngerînde.

În realitate, cea mai mare parte a acestor secreţii corespund celor mai variate displazii – papiloame benigne, hiperplazii papilifere intracanaliculare etc. Există un element foarte orientativ pentru diagnostic: mamela sîngerîndă benignă, care sîngerează în general puţin, 1-2 picături, în timp ce în carcinom, sîngerarea este de regulă spontană, abundentă, tenace (galactoragie).

Examenul radiologic în glanda mamară secretantă. Mamografia simplă poate furniza unele elemente de diagnostic, în prezența unui canal dilatat, plin cu lichid, în tensiune în momentul examinării, sau în caz de fibroză pericanaliculară importantă sau în prezența unui papilom care a atins dimensiuni suficiente pentru a fi vizibil prin el însăşi.

Galactografia are meritul de a aduce informații de primă importanță, evidențiind gradul, extensia şi, uneori, natura alterațiilor canaliculare.

Aspecte patologice. Modificarea cea mai frecventă este „dilatarea" canaliculară, dilatare care însoțeşte majoritatea anomaliilor galactoforice şi poate ca atare să îmbrace unele aspecte particulare caracteristice leziunii, ca: retrodilatarea uneori monstruoasă din procesele proliferative, dilatarea armonioasă din boala secretantă, dilatările ampulare, sacciforme, chistice, varicoase, ale diferitelor displazii.

„Lacuna" poate fi consecința unei secreții dense, vîscoase, sau unei proliferări endocanaliculare. Poate fi centrală sau parietală, regulată sau anfractuoasă, poate să intereseze total sau parțial lumenul canalicular.

Sindromul „lacună-ectazie" indică, prin el însuşi caracterul proliferativ benign sau malign al legiunii. În cazul proliferărilor benigne (papilom), lacuna apare relativ regulată, rotundă, ovală, implantată pe peretele galactoforic.

Cînd însă papilomul obstruează canalul în întregime, substanța opacă este blocată şi imaginea radiografică este aceea a unui galactofor amputat regulat; „în formă de cupolă".

Lacuna proliferărilor maligne este de obicei neregulată, anfractuoasă, muşcînd din peretele canalicular.

Alteori, imaginile lacunare pot fi multiple, lenticulare, regulate, ca în hiperplazia epitelială intracanaliculară, în papilomatoza difuză sau în epiteliomatoza difuză, în acest din urmă caz, aspectul lacunar apare fragmentat şi lenticular „ca mîncat de viermi".

Se întîmplă chiar, mai ales în cazul carcinoamelor care au depăşit limitele parietale canaliculare, ca un întreg sistem canalicular să apară şters; acest din urmă aspect se poate întîlni însă şi în unele procese inflamatorii care afectează şi galactoforele (tuberculoza, abcese, galactoforite purulente, mastită cu plasmocite în faza de inflamație acută sau subacută).

Anomaliile multiple: stenoza, refularea, distorsiunea canaliculară, imaginea de amputare, întreruperea traiectului, rigiditatea segmentară etc., pot fi întîlnite în majoritatea distrofiilor complexe avansate, în unele procese cicatriciale, dar și în carcinoame. Se înțelege deci, dat fiind semiologia radiologică, atît de complexă și totodată atît de puțin specifică, de ce galactografia și interpretarea sa este un „act de pură specialitate" (Thierree, 1972).

Sindroame canaliculare. Ectaziile banale sînt etichetate, la examenul histologic, drept ectazii chistice și corespund ca simptomatologie clinică unei largi varietăți de scurgeri mamelonare așa-zise „funcționale". Pe galactografie, ele se traduc prin dilatații moderate regulate, uniforme, armonioase ale rețelei canaliculare, fără imagini lacunare sau de „stop". Excepție face sindromul amenoree-galactoree, în care dilatările canaliculare pot fi importante, largi, difuze, conglomerate adesea în „pelotă" retroareolar.

Galactoforita ectaziantă interesează cu predilecție segmentul canalicular terminal retroareolar și reprezintă de fapt suprainfectarea unor ectazii canaliculare banale; mai rar, poate fi primitivă și manifestată acut sau subacut, cu apariția secreției purulente, în acest caz, întreaga rețea canaliculară este interesată, prezentînd ectazii importante, uniforme, buloase sau sacciforme, care evocă dilatațiile bronhice.

Formele cronice dau, în ansamblu, același tip de modificări, însă în grad mai redus, cu dilatații uniforme mici, fine, dar numeroase, asociate cu imagini de atrofie canaliculară, sugerînd aspectul de „arbore înfrunzit" foarte caracteristic pentru procesele infecțioase.

Boala secretantă (ectazie canaliculară, esențială, ectazia secretantă), impropriu numită si „varicocel tumor" sau „comedomastită" de către unii autori clasici (Bloodgood, Doekerty), se confundă din acest motiv cu afecțiunea denumită „mastită cu plasmocite", pe care de fapt o interferează în prima etapă și o poate induce în etapa finală. Totuși, mastită cu plasmocite constituie și trebuie încadrată ca entitate nosologică aparte.

Histologic, se constată o hiperplazie epitelială canaliculară moderată oprită în evoluție prin diferențiere celulară secretorie și proliferare mioepitelială, de tip fibros. Nu există, spre deosebire de mastită plasmocitară, elemente inflamatorii. Expresia macroscopică a acestor

modificări sînt ectaziile canaliculare retroareolare şi centrale, multiple, precum si fibroza care obstruează progresiv lumenul canalicular.

Etiologic, displazia se încadrează într-un complex neuroendocrin şi psihogen foarte individual şi greu de stabilit. Este aproape totdeauna bilaterală, însă cu simptomatologie clinică mai des unilaterală.

Clinic, se manifestă prin secreţie lactoidă, seroasă sau chiar hemoragică, spontană sau provocată. În faza de fibroză se palpează uneori retroareolar un conglomerat nodular, expresie a canalelor retractate prin seleroză. Durerea are un caracter intermitent şi se amendează odată cu evacuarea secreţiei. Cînd durerea devine persistentă, etapa marchează instalarea mastitei plasmocitare.

Radiologic, pe mamografia simplă, la cazurile evoluate, se pot observa canale dilatate uneori considerabil, depăşind 2mm, evocînd aspectul din sarcina avansată. Hilul retroareolar apare mărit, descriind un trunchi larg de con, cu vîrful în mamelon.

Pe galactografie se evidenţiază dilataţii multiple retroareolare regulate, cilindrice, mărginite uneori de lizereul transparent al colagenului pericanalicular. Destul de frecvent, dilatările pot fi monstruoase, serpiginoase, formînd largi gheme (pelote) retroareolare, uneori confluente, pseudochistice (nu există în acest sindrom veritabile ectazii chistice), reproducînd într-un grad încă mai accentuat, imaginile din sindromul „amenoree-galactoree”. În faze avansate, canalele apar filiforme, stenozate regulat sau cu aspect varicos, consecinţă a apoziţiilor conjunctive succesive pericanaliculare.

Mastita cu plasmocite prezintă un interes multiplu, atît prin frecvenţa sa, cît şi mai ales prin simptomatologia clinică derutantă şi problemele de diagnostic diferenţial pe care le ridică în special cu carcinomul.

Clinic, prezenţa tumorii retroareolare, a eritemului, a „pielii de portocală”, a retracţiei areolo-mamelonare şi a adenopatiei axilare sînt argumente serioase, atunci cînd sînt reunite în favoarea carcinomului.

Histologic, există aspecte de hiperplazie epitelială canaliculară, cu secreţie de tip colostral, stază, atonie şi ectazie canaliculară, iar ca element caracteristic leziunii, prezenţa granulomului (tumorii) retroareolar, constituit dintr-un infiltrat limfoplasmocitar.

În final, fibroza retroareolară pericanaliculară, poate simula un carcinom trabecular schiros.

Etiologic există, după Oberling (1963), două mecanisme care determină mastita cu plasmocite: tulburarea involuției mamare normale din postpartum și secreția care apare într-o glandă mamară pe cale de involuție fiziologică, în fine, maladia poate reprezenta etapa finală complicată a unei boli secretante.

Radiologic se poate observa o anumită corespondență a imaginilor cu tabloul histologic amintit.

În formele relativ recente se remarcă doar ectazia simplă, canaliculară, retroareolară; în faza granulomului, pe mamografia simplă se evidențiază aspect de opacitate tumorală retroareolară, rotundă, bine conturată sau, dimpotrivă, cu contur digitiform, pufos sau în limbi de flăcări, de tonalitate în general redusă, sugerînd o sticlă opacă, și al cărui volum, spre deosebire de carcinom, este, în această fază, egal sau chiar superior volumului tactil. Retracția areolomamelonară este frecventă.

Galactografia. În această etapă, pune în evidență imagini lacunare multiple sau cu aspect polifragmentat, drept consecință a procesului inflamator supraadăugat. Etapa finală se caracterizează prin prezența fibrozei pseudo-tumorale, care, pe mamografie, dă un aspect foarte caracteristic polipoid, stelat, schiță grosolană, rigidă a distribuției canalelor principale. Tentativa de galactografie în această etapă este de obicei un eșec. Canalele stenozate, filiforme se rup cu ușurință, difuzînd retroareolar substanța de contrast; galactografia „efectivă" realizează un aspect particular de pîlnie sau „ac înfundat".

Distrofiile galactoforice pure. În acest caz alterațiile de bază se produc la nivelul canalelor: proliferări epiteliăle tubulo-alveolare, și ectazii chistice. În aceste distrofii, canalele prezintă ectazii uneori monstruoase, cu dublarea, triplarea lor sau chiar ectazii gigante atingînd grosimi de 1cm, care evocă prin aspectul lor chisturile.

Ectaziile galactoforice din boala lui Reclus. Spre deosebire de ectazia chistică, aici sînt prezente „ectazii cu chiste" manifestate prin numeroase dilatații sacciforme, unele cu mici nivele secretante, care dau imagini de „cuib de porumbel" cu aspecte granitate – neomogene – în caz de proliferări parietale. Difuziunea perichistică a substanței opace, care este expresia reală a fragilității lor parietale, nu pare să corespundă – în cazuistica noastră – carcinomului, așa cum aspectul a fost interpretat clasic.

Papilomul intracanalicular. Poate fi izolat în care caz se formează pe peretele unui canal principal în zona retro-mamelonară sau multiplu.

Din punct de vedere histologic este constituit dintr-un ax conjunctiv, pe care se implantează celule epiteliale de tip canalicular (Lecene); este de fapt o hiperplazie papilară conjunctivă, fără mitoze şi hipercromatism, care se dezvoltă pe peretele intern al galactoforului, aspect care deosebeşte papilomul benign de carcinomul papilar.

Papilomul se dezvoltă strict intracanalicular, şi fără a invada peretele acestuia se poate întinde liber în lumenul canalului, uneori pe o distanţă de mai mulţi centimentri şi chiar în ramificaţiile acestuia; (Există forme rare care se pot etala pe o distanţă de 10-12 cm). Leziunea produce uneori aspecte clinice de capitonaj cutanat în cazul că este asociată cu, fenomene inflamatorii.

Pe radiografia simplă papilomul este de obicei vizibil, cînd a atins un volum suficient, sub formă de opacitate retro sau paraareolară, ovalară, de volum variabil (de obicei 1-2 cm). Alteori, pe mamografie se observă doar o traiectorie mai densă, în formă de bandă, cu cîteva treneuri de calcifieri alungite, traiectorie care corespunde papilomului şi canalului afectat; acesta este de obicei retrodilatat, dilataţia formînd un fel de „buzunar de retenţie" din care, la presiune, se exprimă secreţia.

Pe galactografie, aspectul este destul de caracteristic, imagine lacunară regulată, care întrerupe traiectul unui canal principal. Cînd papilomul obstruează canalul, apare „stop-ul" sau aspectul amputat, în formă de „cupolă", cu retrodilatare compensatoare. Dacă papilomul nu este inclavat, ci liber în lumenul canalicular şi deci nu obstruează complet canalul, substanţa de contrast refluează pe lîngă leziune dînd imagine de lacună transparentă, regulată rotundă, ovală, omogenă cu contur net sau septat (rozetă). În cazul în care papilomul este situat imediat retroareolar sau intramamelonar, se produce refluxul substanţei opace cu lacună numai parţială sau chiar lipsa oricărei imagini lacunare (Willemin). Degenerescenta malignă a acestor papiloame nu este excepţională (1,5%-2,5%) (Pilleron, Tailhefer, Verhaegen). Cînd există mai multe papiloame în celaşi canal, pe clişeu apar „imagini lacunare dispuse în lanţ", în şirag sau în mozaic (papilomatoză difuză).

Carcinomul intracanalicular (înţelegînd prin aceasta evoluţia leziunii, predominant la nivelul sistemului canalicular). Punctul de plecare al

leziunii este fie un proces neoplazic primitiv intraductal, fie un papilom degenerat.

Pe mamografia simplă, tumoarea este uneori aparentă cînd a atins un anumit volum (cel puţin 1 cm), sub aspectul unei proeminenţe canaliculare circumscrise, segmentară; canalul interesat este rigid, distorsionat, adeseori dezaxat. Alteori, un traseu de microcalcifieri multiple, fine, unilaterale, indică în mod indirect prezenţa procesului tumoral intracanalicular.

În rare cazuri, tumoarea poate avea un caracter mai circumscris, ca în carcinoamele papilare, care de fapt pe galactografie nu pot fi diferenţiate de un papilom benign. O varietate extrem de rară este comedocarcinomul lui Bloodgood, care se dezvoltă şi cuprinde în evoluţia sa mai multe ramificaţii galactoforice, progresînd, în tot acest timp, intracanalicular, sub formă de coloane tumorale solide, parţial necrozate şi calcificate, cu aspect cretos, evident şi pe mamografia simplă, sau sub formă de macrocalcifieri alungite în formă de bastonaşe sau fire ascuţite, situate la nivelul unei porţiuni întinse a sistemului canalicular.

Mai rar, un carcinom extracanalicular îşi imprimă în expansiunea sa „amprenta" la nivelul unuia sau a mai multor canale, acompaniindu-se, în acest caz, de secreţie sîngerîndă, si realizînd, pe galactografie, zone lacunare largi, cu aspect mlăştinos.

Hiperplazia epitelială difuză (papilomatoza difuză) descrisă de către Delbet, poate fi dificil de apreciat pe galactografie, formaţiile hiperplazice fiind adesea mascate sau înecate în masa substanţei opace, abundentă în aceste canale ectaziate, de unde interesul clişeelor în serie, cu expresia substanţei de contrast şi insuflaţie (metodă preconizată de către R. A. Thierre şi Dary). Leziunea se poate manifesta pe clişeu fie sub aspect de conglomerate pseudotumorale (mai rar), fie sub acela al papilomatozei difuze, cu aspect de imagini lacunare, lenticulare, dispuse în şirag sau în mozaic sau cu aspect viermănos sau pestriţ, imagini care pot fi asociate cu calcifieri fine, minuscule, uneori, un fragment întreg de canal, în rest cu aparenţă normală, apare şters, „spălăcit".

Indirect, hiperplazia epitelială poate fi evocată prin prezenţa unor canale rigide, disarmonice, cu aspect de „arbore mort", imagini care se pot întîlni însă şi în displaziile cronice sau în procese inflamatorii subacute: tuberculoza, fază finală a mastitei cu plasmocite etc.

În cadrul diagnosticului diferențial e necesar de diferențiat mastopatiile cu procesele inflamatorii. Mastitele sunt procese inflamatorii de origine microbiană, care pot interesa glanda mamară parțial sau în totalitate, mastite localizate (abcese) și mastite difuze.

Mastita localizată (abcesul mamar) interesează numai un grup mic de lobuli iar fenomenele inflamatorii clasice (eritemedem, căldură) sînt circumscrise numai la tegumentele zonei respective, care apare infiltrată. Dacă însă leziunea este mică și situată profund, semnele inflamatorii cutanate pot lipsi. Procesul apare mai frecvent în lactație si în postpartum recent, dar poate fi întîlnit și în afara acestor perioade.

Pe mamografie, abcesul acut se manifestă sub formă de opacitate nouroasă, puțin contrastă: faza de galactoforită, frecvent asociată cu hipertransparența de vecinătate a edemului perifocal și creșterea calibrului vascular, care interesează mai ales cercul venos al lui Haller. Uneori, în interiorul opacității se observă un nivel lichidian sau o transparență centrală, în caz de ramolire, sau la debut, traiectul liniar în formă de panglică a unui galactofor orientat înspre mamelon, din care, la presiune, se exprimă secreție purulentă. După cîteva zile, abcesul colectat dă, pe mamografie, o imagine mai bine delimitată, rotundă sau policiclică iar în caz de insuflare, un aspect microlacunar în fagure care rezultă din amestecul aerului cu conținutul purulent vîscos. Cînd în procesul inflamator sînt interesați mai mulți lobuli, abcesul se extinde tentacular în parenchim și înspre tegumentet cu care contractă aderențe ce pot sugera spiculii; în această circumstanță, diagnosticul diferențial cu carcinomul pseudoinflamator poate fi foarte dificil.

În fază de debut trebuie avut în vedere diagnosticul diferențial cu chistul suprainfectat. În faza de resorbție, cînd opacitatea este mai bine delimitată, se va evoca posibilitatea galactocelului, mai ales în formele postpuerperale. În fine, posibilitatea tuberculozei nodulare nu trebuie uitată.

Mastita difuză (panmastita) poate prezenta, atît clinic, cît și radiologie, dificultăți de diagnostic diferențial, adeseori de nerezolvat, cu mastita carcinomatoasă. Practic, ambele procese sînt difuze cu infiltrație microbiană pe de o parte și infiltrație cu celule canceroase pe de altă parte.

Clinic realizează același aspect: edem dur, lacunar, eritem, „piele de portocală", mai des fără formațiune nodulară palpabilă. Ambele pot surveni

atît în perioada puerperală, cît şi în postpartum, dar si în orice perioadă din viaţa femeii. Mastita carcinomatoasă poate însă însoţi sau urma orice formă de cancer; în această eventualitate, este posibil uneori să se evidenţieze fie opacitatea tumorală caracteristică, fie un grup de microcalcifieri. Mai des însă, opacitatea tumorală este total sau parţial înecată în edemul glandular difuz. Există autori (Gross) care atribuie o anumită semnificaţie asimetriei şi aspectului mai localizat al proceselor inflamatorii. Noi însă am întîlnit destul de frecvent edeme localizate paratumoral în cancere situate central sau retroareolar şi edeme difuze în procese inflamatorii.

Caracterul „grilajat" al limfangitei subcutanate, perpendiculară pe faţa profundă a tegumului (Berger), care ar fi caracteristic pentru mastita carcinomatoasă, nu pare de asemenea, la cazurile observate de noi, sa aibă o semnificaţie reală.

În schimb, formele de „flegmon lemnos" (astăzi excepţionale) pot da opacităţi dantelate, polipoide, cu prelungiri lungi, care segmentează mediul mamar, aderînd la tegumente, pe care le retractă (Willemin). Imaginea este foarte evocatoare pentru un carcinom infiltrativ.

Sintetizînd, în prezenţa unei mastite acute, următoarele imagini vin în sprijinul benignităţii:

- Prezenţa unei opacităţi de tip benign, sugerînd un chist suprainfectat.
- Infiltraţia cutanată mai limitată şi mai redusă ca grosime.
- Lipsa edemului difuz cenuşiu intramamar.
- Pentru malignitate pledează: edemul şi infiltraţia cutanată-importantă cu aspect de „piele de portocală", vizibilă uneori pe mamografie.
- Prezenţa edemului difuz cenuşiu intramamar, a microcalcifierilor de tip malign şi a opacităţii caracteristice.

Dar, în cel puţin 30% din cazuri, nici mamografia şi nici clinica nu pot tranşa diagnosticul. În această circumstanţă, se impune proba terapeutică (tratament antiinflamator), urmată, în caz de eşec, de biopsie cutanată.

Galactocelul. Este o pungă cu lapte alterat, degradat pînă la conţinut butiric şi frecvent suprainfectat. Dat fiind substratul, pe mamografie apare cu aspect de opacitate omogenă (lapte alterat), sau dimpotrivă, transparenţă, asemănătoare unui lipom.

Paramastite. Termenul diferenţiază inflamaţiile învelişurilor cutanate şi subcutanate de inflamaţiile parenchimului glandular.

Limfangita superficială pe mamografie se manifestă ca o îngroşare cutanată regulată, fuziformă, limitată, dar a cărei grosime poate atinge 4-6mm.

Abcesul limfangitic se dezvoltă în spaţiul celular subcutanat, unde descrie o bandă densă, bine vizibilă în transparenţa subdermică, ataşată prin una din margini la faţa profundă a dermului.

Abcesul tuberos al areolei, cu punct de plecare din tuberculii lui Montgomery (glandă sebacee), este situat între planul cutanat şi planul muscular, unde desenează o opacitate discoidă bine delimitată.

Boala lui Mondor este o leziune rară, de etiologie puţin cunoscută şi manifestare clinică neobişnuită: cordon dur, liniar, „phlebite en fii de fer" (Faure) situat mai ales în jumătatea externă a glandei mamare şi a peretelui toracic respectiv, asociat cu retracţie cutanată liniară, coaje de portocală şi sensibilitate spontană şi la palpare.

În etiologie, se notează cărcinomul, traumatismul, unele infecţii şi agresiunile chirurgicale. Alteori, nu se poate stabili nici un factor valabil (Lunn şi Potter, 1954). Histologic, este o flebită cu periflebită şi o tromboză a venelor subcutanate, asociate, cu fibroză perivenoasă. Leziunea este reversibilă în cîteva săptămîni. Radiologic, se remarcă aspect de opacitate liniara, corespunzătoare cordonului venos şi, uneori (rar), cîteva microopacităţi pe traiect, date de vasul trombozat.

Tuberculoza mamară se întîlneşte cu predilecţie la femei în perioada hormonală activă, dar, la lotul nostru de bolnave, am întîlnit-o şi după vîrsta de 60 ani. Există mai multe forme clinice.

Paramastita, care nu afectează de loc sau numai în mod secundar glanda mamară şi interesează de obicei numai ţesutul conjunctiv perimamar. Localizarea leziunii este fie retromamară fie în şanţul submamar, în care caz se asociază cu capitonaj cutanat, sugerînd puternic carcinomul. Punctul de plecare îl constituie o colecţie pleurală sau osteită costală (abcesul rece). Radiologic, în localizarea retromamară transparenţa panicului adipos este înlocuită printr-o opacitate semilunară sau în formă de ceas de nisip sau buton de cămaşă, cu lizereu transparent neregulat, periferic (înspre parenchimul glandular). Cînd leziunea este situată la nivelul şanţului submamar, se înscrie sub formă de opacitate omogenă, ovalară sau plan-convexă, relativ delimitată, deseori mai voluminoasă decît formaţiunea palpabilă clinic.

Tuberculoza propriu-zisă a glandei mamare. Forma difuză (mastita tuberculoasă). La palpare, parenchimul glandular este dens şi totuşi lacunar, situat imediat sub piele, care, spre deosebire de mastitele cu germeni banali, nu este modificată. Pe mamografie, aspectul evocă, fie o mastită acută sau subacută, fie un abces multiplu lichefiat.

Forma nodulară poate sugera un fibroadenom, un chist, o mastită cu plasmocite sau chiar un carcinom.

Galactoforita ectaziantă tuberculoasă interesează, în concepţia clasică exclusiv galactoforele, care apar ectaziate, amputate, rigide şi cu multiple lacune (granuloame TBC intracanaliculare). Pe secţiune, canalele sînt pline cu cazeum şi proliferări papilare. Uneori rar se realizează aspectul de galactocel tuberculos.

În toate aceste forme, diagnosticul diferenţial poate fi extrem de dificil. Prezenţa ganglionilor axilari multipli, elastici, mobili, impregnaţi cu calcar, vizibili pe radiografie, permite uneori diagnosticul de TBC, susţinut încă de existenţa altor localizări (procese cronice pulmonare sau osoase).

Calcifierile mamare. Precipitările de săruri de calciu (fosfat tricalcic) în organism constituie un fenomen cunoscut, ele putînd interesa muşchii, seroasele, ganglionii, pereţii vasculari, canalele excretoare.

Calcifieri benigne. Sînt întîlnite în cele mai variate leziuni, distrofice şi în tulburările secretorii, în care calcifierile mulează lumenul canalicular, adesea ectaziat, de unde aspectul lor alungit, de la 1 la 10 mm, vermicular, în virgulă sau în bastoane de cretă, care converg înspre mamelon. Sînt situate mai ales în cadranul supero-extern şi au o topografie galactoforică. Este vorba în acest caz de o veritabilă litiază galactoforică, determinată de stagnarea în canale a secreţiilor lactate şi lactoide (Moulonguet).

Calcifierile din fibroadenom sînt de obicei grupate în placarde amorfe intratumorale, sugerînd treneuri de lavă sau ramuri de corali. Ele marchează zonele de degenerescenţă mucoidă a fibroadenomului.

Calcifierile din lipoame sînt tardive, parietale, cu aspect în coajă de ou, conturînd foarte fin capsula, dar pot fi localizate şi central, amorfe, eterogene, ca în fibroadenom (vezi lipoame) dar spre deosebire de acestea sînt situate într-o zonă de transparenţă circumscrisă.

Calcifierile din chiste sînt deseori parietale. La debut, sînt discrete, desenînd fragmentat sau în mozaic conturul chistului, în chistele vechi,

calcifierea interesează capsula în întregime, chistul apărînd ca un disc opac (Baclesse), omogen sau granitat; sînt aşa-zisele „pietre mamare", descrise de către Velpeau şi care pot constitui de asemenea etapa finală a fibroadenomului.

4. Tomografia computerizată. Este o metodă utilă în detectarea proceselor maligne prin măsurarea dinamică a concentraţiilor anormale de iod. Există o relaţie între aceste concentraţii şi nivelele crescute de P şi PRL în ţesutul mamar. Această tehnică este considerată un indicator pentru leziunile precanceroase şi, prin unele avantaje faţă de mamografia convenţională, utilă în diagnosticul cancerului.

Studiul citat mai sus şi cercetările altor unităţi au făcut aprecieri legate de avantajele tomografiei computerizate:

- principala calitate rezidă în posibilităţile de detectare a cancerelor în sînii denşi premenopauzali, situaţie în care eficienţa mamografiei este discutabilă;
- preoperator, poate diferenţia modificările tegumentare din leziunile benigne de cele explicate de invazia malignă;
- în aceleaşi condiţii, localizează leziunile suspecte detectate într-o singură incidenţă mamografică;
- posibilitatea investigării porţiunilor de ţesut mamar situate în extremele internă şi externă şi în apropierea peretelui toracic;
- detectarea microcarcinoamelor localizate în pereţii formaţiunilor chistice benigne.

Tomografia computerizată nu poate decela leziuni cu diametre mai mici de 1,5 mm iar cele cu diametre sub 5 mm pot fi ratate. Nu poate fi utilizată ca metodă de screening (necesitatea administrării i.v. a substanţei de contrast, durata de timp necesară, costul ridicat). Comparativ cu mamografia, doza de iradiere este considerată crescută. Deşi nu poate înlocui mamografia este utilă în acoperirea unora dintre limitele sale.

5. Rezonanţa magnetică nucleară (RMN). Avantajul incontestabil al RMN este absenţa iradierii. O altă calitate rezidă în capacitatea de a diferenţia leziunile benigne de cele maligne şi deci, reducerea numărului de biopsii. RMN permite evaluarea stadială preoperatorie.

Costul ridicat si lipsa posibilităţilor detectării microcalcificărilor constituie principalele dezavantaje. RMN este considerată un experiment în investigarea sînului.

Examenul citologic al aspiratului realizat prin puncție cu ac fin (CAAF) este utilizat frecvent în practica evaluării formațiunilor mamare. Este o metodă simplă, ieftină, nu necesită anestezie, poate fi efectuată ambulator, ușor acceptată de paciente, rezultatele se obțin în timp scurt.

Citologia realizată prin aspirație poate înlocui biopsia excizională dacă tehnica este bine pusă la punct și experiența face dovada a foarte puține rezultate fals negative și aproape absența rezultatelor fals pozitive. Se consideră că medicul ce face prelevarea-citolog, bine antrenat, poate obține diagnosticul citologic definitiv cu mai puțin de 5% rezultate fals negative și sub 0,1% fals pozitive.

Dacă puncția se face pe formațiuni nepalpabile (detectate mamografic) ea trebuie realizată de radiologi avizați. A fost imaginat un instrument (MAMMO-TEST) special destinat pentru aceste situații. El este performant pentru leziuni cu diametre de cîțiva milimetri.

În 1987, înr-un centru medical din Hawai, costul total a unei biopsii mamare era aproximativ 1400$ iar cel al CAAF 105$. Ca examen realizat ambulator, în stabilirea naturii unei formațiuni mamare și orientarea tratamentului, este cel mai rapid si mai ieftin. Biopsia este rezervată situațiilor în care concluzia examenului citologic nu este clară.

Combinația examen fizic, mamografie, CAAF poate stabili diagnosticul definitiv în aproape toate formațiunile sînului. Evaluarea se va face, deci, prin strînsa cooperare ginecolog, mamografist, citolog. Ginecologul trebuie să fie convins de importanța calității prelevării în raport cu valoarea rezultatului furnizat de citologi. În aceeași asociere, cu examenul clinic și mamografia, CAAF a fost inclusă în categoria metodelor de screening.

În 1930, H.E. Martin si E.B. Ellis publică lucrarea „Biopsy by Needle Puncture and Aspiration". Cîțiva ani mai tîrziu (1936), H.E. Martin și F.W. Steward prezintă „The Advantages and Limitations of Aspiration Biopsy". Autorii citați făceau aprecieri asupra materialelor comune necesare puncției și realizării frotiurilor, tehnicii, cooperării chirurg-citolog. Martin și Ellis scriau: „Procedeul este ușor acceptat, nu necesită spitalizare sau pregătiri speciale, nu crează disconfort și nu necesită mai mult de cîteva minute". Aceste opinii sunt valabile și astăzi. Importanța colaborării clinician-citolog a fost subliniată ca un fapt esențial.

Experienţa utilizării acestui examen la New York Memorial Hospital (unde lucrau Martin şi Ellis) a fost sintetizată, în 1956, de J. T. Goodwin. În Europa, metoda a fost introdusă tot în anii '30, unele dintre cele mai mari experienţe fiind raportate la Stockholm şi Paris.

CAAF este o investigaţie cu caracter minim invaziv. Ea presupune antrenament şi experienţă. Pentru a cîştiga îndemînarea menţinerii permanente a acului în interiorul formaţiunii în timpul aspirării s-a recomandat ca debutul practicii să se facă pe specimene chirurgicale.

Echipamentul necesar este simplu: seringă (10 ml), ac fin (diametrul exterior mai mic de 1 mm), bine ajustat, în 1974, A.K.Y. Hollenden patentează Comeco Syringe Pistol, dispozitiv la care se adaptează seringa şi care permite aspiraţia continuă realizată cu o singură mînă, cealaltă fixînd formaţiunea.

Anestezia nu este necesară. Se utilizează numai în cazul pacientelor anxioase. Unii o practică de rutină (0,25 ce xilocaină 1%). Dacă formaţiunile sunt de volum redus (1 cm sau mai puţin) anestezia nu este indicată pentru că poate deforma regiunea.

După dezinfectarea pielii, formaţiunea se fixează între index şi police, eventual la nivelul unei coaste, înainte de puncţie, seringa şi acul pot fi spălate cu o soluţie salină ce conţine heparină (1 ml/10 ml). Avantajul este dublu: prelevat mai abundent şi posibilitatea lăsării aspiratului în seringă pentru cîteva minute.

Cum s-a arătat, se poate folosi o seringă obişnuită sau o „seringă pistol". Acul este inserat în formaţiune de preferat perpendicular, apoi se crează presiunea negativă. Se execută mai multe mişcări (5-10) ale acului în interiorul formaţiunii, menţinînd presiunea negativă, în scopul obţinerii unui aspirat cît mai abundent. Retragerea acului se face lent fără a mai exercita presiunea negativă. La nivelul puncţiei se exercită o presiune cu o compresă (cca 2 minute) şi se aplică un pansament.

Înainte de prepararea frotiului se elimină aerul din seringă. Frotiurile se prepară conform tehnicii recomandate de citolog. Rezultatul poate fi furnizat în cca o oră. De obicei, însă, el este comunicat a doua zi.

Conceptul interpretării este asemănător celui al frotiului cervical deşi CAAF este o metodă de diagnostic iar frotiul Papanicolau un instrument de ascreening. Cele mai frecvente metode de colorare a frotiurilor sunt Papanicolau (similară celei folosite în frotiurile cervicale) şi

Wright-Giemsa. Dacă rezultatul nu este concludent puncția se poate repeta (imediat sau după un interval).

Prin ameliorarea tehnicilor mamografice și a dispozitivelor stereotactice CAAF a fost extinsă în investigarea formațiunilor nepalpabile. Sonografia poate realiza, de asemenea, dirijarea puncției leziunilor ce nu sunt evidențiate clinic.

Realizarea tehnicii poate fi marcată de dificultăți:

- delimitarea formațiunii, prin palpare improprie și fixarea digitală neadecvată;
- dimensiuni mici ale tumorii sau dispunere profundă;
- mișcări insuficiente ale acului în masa lezională;
- presiune negativă neadecvată;
- insuficiențe în prepararea frotiurilor.

Un model de interpretare a frotiurilor ar putea fi următorul:

- frotiu adecvat, absența celulelor maligne;
- celule maligne prezente;
- aspecte interpretabile, echivoce, necesitatea biopsiei;
- frotiu neadecvat.

Fără mari diferențe este încadrarea rezultatului în clase:

- clasa 0: frotiu nesatisfăcător (celule epiteliale absente);
- clasa I: aspect normal;
- clasa II: modificări de tip hiperplazic, caracteristic proceselor benigne;
- clasa III: frotiu „suspect", de obicei, indicație de biopsie;
- clasa IV: aspecte foarte sugestive de malignitate (numărul celulelor este redus sau există o bună diferențiere);
- clasa V: caractere maligne evidente (celule numeroase, un oarecare grad de diferențiere). Interpretarea unui aspect citologic este mai importantă decît cea a unui detaliu interesînd doar cîteva celule. Au importanță următoarele configuații:

- celularitatea: un frotiu intens celular la o pacientă în vîrstă poate suspecta malignitatea;
- coeziunea celulară este comună leziunilor benigne, absența sa sugerează malignitatea;
- populații celulare epiteliale monomorfe caracterizează carcinomul;
- detalii celulare specifice malignității: raport nucleo-citoplasmatic crescut, nucleoli multipli, cromatină nucleară neregulată.

Diagnosticul citologic a fost încadrat într-un model practic privind formațiunile palpabile, diferențiind două categorii de situații, în cazurile în care formațiunea prezintă caractere clinice de malignitate atitudinea se materializează în următoarele:

- confirmarea malignității prin puncție aspirație;
- efectuarea mamografiei pentru excluderea unei alte leziuni;
- orientarea conduitei în funcție de rezultatele CAAF (malignitate - aplicarea tratamentului definitiv; suspiciune - examen extemporaneu sau biopsie și examen „la parafină" înaintea aplicării terapiei; elemente atipice - efectuarea biopsiei; leziune benignă, reevaluare clinică, repetarea CAAF sau biopsie).

Dacă formațiunea prezintă caractere de benignitate sau nu poate fi formulată o concluzie clinică privind relația benign-malign:

- mamografia;
- aspirația (malignitate – aplicarea tratamentului; suspiciune – examen extemporaneu sau biopsie înainte de aplicarea oricărei forme de tratament; elemente atipice – biopsie; leziune benignă – mamografie fără elemente de alertă, supraveghere clinică; elemente mamografice anormale – biopsie).

A fost testată capacitatea CAAF în identificarea carcinoamelor in situ prin confruntări cu examenul histologic (carcinoame ductale). Diagnosticul citologic a fost pozitiv pentru malignitate în 53% din cazuri, de suspiciune în 31% și fără semnificație în interpretare în 16%. S-au formulat criterii citologice pentru cancerul ductal in situ.

Diagnosticul definitiv, bazat pe elemente citologice, rămîne suspect pentru unii clinicieni pînă la proba histologică. Aceştia consideră că este dificilă adoptarea unei atitudini dogmatice insistînd pe diagnosticul citologic al proceselor maligne fără confirmarea histologică. Este ca și cum s-ar proceda la aplicarea terapiei carcinomului cervical invaziv numai pe baza frotiului citodiagnostic.

În multe centre CAAF este utilizată frecvent în evaluarea formațiunilor tumorale mamare, preoperator ocupînd un loc prioritar comparativ cu examenul extemporaneu sau biopsia excizională (utilizate ca procedee primare). În situațiile în care există suspiciuni rezultate din examenele clinic și mamografie un frotiu „normal" trebuie raportat cu mare circumspecție necesitatea examenului histologic impunîndu-se.

Rezultatele fals pozitive nu trebuie să depăşească 1:1000 din toate aspiratele sau 1:1000 din cancerele depistate, în cazul cancerului, materialul celular este abundent, celulele sunt uniform maligne (absenţa coeziunii, hipercromazie, pleomorfism).

Există leziuni benigne care pot induce rezultate fals pozitive datorită faptului că citologia lor mimează malignitatea, în cursul sarcinii şi lactaţiei frotiurile au o mare celularitate, celulele acinilor pot prezenta nuclei mari şi nucleoli dezvoltaţi excesiv.

Fibroadenomul conţine celule numeroase şi active, nuclei mari şi o oarecare diminuare a coeziunii intercelulare.

Histiocitele, întîlnite în procesele inflamatorii şi în ectaziile ductale, au aspect pleomorf, modificări nucleare insolite, multinuclearitate şi nucleoli voluminoşi.

Interpretarea, în sensul rezultatelor fals pozitive, poate fi dificilă şi în cazul leziunilor mamare benigne de tip diaplazic sau adenoză sclerozantă.

Rezultatele fals negative trebuie să fie sub 5% din cancerele diagnosticate prin CAAF. Explicaţia cea mai frecventă a acestei categorii de rezultate rezidă în numărul redus de celule pe frotiu. O serie de aspirate nu furnizează material celular adecvat evaluării citologice, situaţii în care nu pot fi formulate concluzii clinice (tehnica aspiraţiei incorectă, prepararea frotiurilor neadecvată, afecţiuni benigne caracterizate prin fibroză intensă, procese schiroase etc.)

Se recomandă repetarea examenului sau biopsia. S-a constatat că rezultatele fals pozitive sau fals negative (avînd concluzia histologică) sunt în relaţie cu frotiurile paucicelulare sau cu celulele deteriorate. Pentru asemenea frotiuri se utilizează caracterizări de tip „insuficient", „neadecvat". Ele sunt estimate între 5-25%.

Din acest punct de vedere (al rezultatelor fals negative) sensibilitatea metodei este legată şi de volumul tumorii. Cu cît tumora este mai mică posibilitatea ratării aspiratului este mai mare. În cazul tumorilor mari, rezultatele negative se pot datora necrozei din centrul formaţiunii sau edemului periferic. Formaţiunile situate profund constituie, de asemenea, elemente de dificultate.

Importanţa citologiei nu se poate compara cu cea histologică şi are o aplicabilitate clinică redusă. Această opinie nu este unitară pentru că sunt

servicii care acordă importanță prognostică parametrilor citologici (mărimea nucleilor, variațiile volumului nuclear, frecvența şi mărimea nucleolilor, diminuarea coeziunii celulare), elemente utile în aprecierea gradului malignității. Aspectele nucleare pot fi cel mai uşor utilizate în încercările de a stabili corelații între gradarea histologică şi aspectele citologice.

CAAF poate diferenția mastita de carcinomul inflamator. Aspiratele se realizează din periferie şi din ariile indurate. Se pot deosebi modificările benigne ale ganaglionilor axilari de cele invaziv neoplazice. Examenul citologic este indicat şi în diagnosticarea nodulilor subcutanați suspectați a fi recurențe locale.

Analiza ADN nuclear poate da relații despre malignitate şi prognostic. Se pot face analize ale receptorilor hormonilor steroizi. Detectarea ER prin metodă imunologică în aspiratele obținute prin puncție cu ac fin constituie o metodă calitativă şi cantitativă ce furnizează informații semnificative, similare analizelor biochimice convenționale.

Complicații. Contraindicații. Asigurarea hemostazei (evitarea formării hematoanelor) este importantă. Sîngerările legate de puncție se pot manifesta prin caracterul sanguinolent al aspiratului, sînge la suprafața pielii, echimoze sau hematoane. Formarea hematoanelor poate determina interpretări mamografice fals pozitive de cancer. Aceste colecții se resorb spontan în cca 2 săptămîni. După acest interval mamografia poate fi repetată.

Infecțiile şi pneomotoraxul sunt complicații extrem de rare.

Nu există contraindicații medicale reale, cele enumerate fiind relative:

- prezența infecțiilor la nivelul pielii;
- procesele cu limite imprecise;
- adenopatii cu caractere clinice benigne.

Examenul histologic. Examenul fizic şi investigațiile citate anterior conduc, în o serie de situații, la concluzia că diagnosticul şi tratamentul impun executarea biopsiei. Rolul medicului morfopatolog în diagnosticul şi tratamentul leziunilor mamare este foarte important. Cunoştințele sale despre istoricul afecțiunii, aspectul clinic, investigațiile paraclinice, opțiunile terapeutice sunt absolut necesare.

Se discută despre obținerea de țesut prin puncții în care se utilizează ace speciale (Tru-Cut Needle Biopsyty, High-Speed Drill Biopsyty)

metode pe care nu le practicăm. Vom lua în discuţie biopsiile realizate prin incizii, cu ridicarea unei porţiuni din leziune, sau prin excizii, leziunea fiind extirpată în totalitate. Biopsiile realizate prin incizii sunt utilizate ca metodă convenţională pentru diagnosticarea formaţiunilor mamare.

Exceptînd cazul adolescentelor, orice formaţiune mamară trebuie privită cu suspiciune. Efectuarea CAAF ne conduce spre una din situaţiile prezentate anterior: aspirat clar, dispariţia tumorii, supraveghere sau aspirant sanguinolent, formaţiune persistentă, biopsie.

Biopsia face parte, adesea, din tratamentul chirurgical şi, deci, nu trebuie efectuată (mai ales cînd se aşteaptă rezultatul examenului extemporaneu) fără a fi cunoscute opţiunile terapeutice chirurgicale în contextul protocolului complex al tratamentului cancerului mamar.

Răspunsul la întrebarea: „examenul histologic trebuie să fie extemporaneu sau secundar?" depinde de performanţele morfopatologului şi de psihologia bolnavei. Sunt paciente care nu acceptă incertitudinea preoperatorie şi traumatismul psihic indus de constatarea dispariţiei sînului realizată la ieşirea de sub efectele anesteziei. Contextul psihologic şi relaţia cu pacienta pun în valoare, mai mult decît în alte situaţii, dimensiunea umană a rolului practicianului. Acesta trebuie să manifeste înţelegere şi prietenie, în acelaşi timp trebuie să abordeze cazul cu fermitatea şi autoritatea profesională ale cunoscătorului.

Interpretarea prin examen extemporaneu (frozen section diagnosis) a biopsiei iniţiale a fost (în o serie de servicii, între care şi al nostru) pivotul orientării conduitei chirurgicale. Lumpectomia urmată de radioterapie, ca alternativă a mastectomiei, a modificat necesitatea aprecierii imediate a specimenului tisular furnizat de biopsie. Pacienta poate decide asupra tipului de intervenţie, alegerea făcîndu-se după interpretarea secţiunilor definitive.

Biopsia trebuie realizată în mediul chirurgical şi este destinată să furnizeze suficient material pentru diagnosticul histologic şi determinarea receptorilor steroidieni sau a unor elemente cu valoare prognostică.

Realizarea biopsiei poate pune 3 categorii de probleme:

- dacă trebuie să fie incizională sau excizională;
- dacă se practică în condiţii de spitalizare sau ambulator;
- anestezia să fie locală sau generală.

Selecţia privind biopsia incizională sau excizională depinde de mărimea tumorii şi de caracterele clinice de benignitate sau malignitate.

Anestezia poate fi locală (xilocaină 1%) fără adrenalină. Anestezia generală se foloseşte ocazional. Avantajele anesteziei locale:

- evitarea riscurilor anesteziei generale;
- protecţia psihologiei pacientelor;
- simplitate, toleranţă, cost redus.

Anestezia locală este marcată de unele dezavantaje:

- induce o anumită deformare a planurilor tisulare care poate crea dificultăţi în delimitarea tumorii de ţesutul normal;
- perceperea atmosferei sălii de operaţii;
- unele probleme de hemostază, în special în cazul leziunilor situate profund;
- analgezic neadecvată.

Formaţiunea va fi marcată la nivelul proiecţiei sale tegumentare.

În majoritatea cazurilor se practică incizii curbe, circumareolare, pe direcţia liniilor tegumentare Langer. Acest tip de incizii au rezultate cosmetice incomparabil mai bune decît cele radiare. Plasate la nivelul tumorii, inciziile în arc de cerc sunt justificate şi de problemele puse de tratamentul chirurgical definitiv (mastectomie sau intervenţii conservatoare).

În cazurile cu adenopatii axilare suspecte, fără anomalii palpabile sau mamografice care să necesite biopsii, se pune problema unui cancer primar ocult metastazat axilar. În situaţii de acest gen poate fi acceptată incizia radiară, situaţie similară pentru leziunile localizate la nivelul prelungirii axilare.

Incizia trebuie să depăşească cu 1-2 cm limitele palpabile ale formaţiunii. Inciziile mai largi pot compromite beneficiul estetic sau realizarea unei mastectomii în bune condiţii.

Este preferabil să se excizeze o zonă peritumorală de ţesut normal (1-2 cm) în special în situaţiile în care leziunea este suspectă de malignitate.

Hemostază se poate realiza cu ajutorul electrocauterului dar există riscul sîngerării tardive cu formare de hematoane. De aceea sunt practicieni care folosesc ligaturile cu catgut. Hemostază realizată cu ajutorul electrocauterului este contraindicată şi pentru că injuria termică

poate crea dificultăţi interpretării histologice şi reduce activitatea ER. Ţesutul prelevat este trimis pentru secţiuni la gheaţă şi testare a ER şi PR.

După controlul hemostazei se reface ţesutul mamar prin suturi cu fire de catgut avînd în vedere obţinerea unor cît mai bune rezultate cosmetice. Dacă hemostaza este realizată, drenajul nu este necesar, în cazul extirpării leziunilor voluminoase se poate pune problema utilizării drenajului. Ultimii timpi sunt sutura intradermică şi pansamentul strîns.

Nu trebuie omisă (element semnalat la introducere) opţiunea unor paciente pentru procedeul în „doi timpi" primul timp fiind biopsia, urmată de evaluarea opţiunilor terapeutice, al doilea timp constituindu-l tratamentul definitiv. Opinia mai veche considera procedeul în „doi timpi" ca un factor favorizant al riscului diseminării. Experienţe recente nu indică diferenţe de supravieţuire a pacientelor tratate prin cele două procedee.

În interpretarea biopsiei două elemente se detaşează prin implicaţiile terapeutice:

- marginile (chirurgicale) ale unei biopsii excizionale ce (poate) conţine un cancer şi care sunt greu de evaluat;
- multicentricitatea leziunilor maligne (prezenţa carcinomului într-un cadran în altă zonă decît cea în care se află tumora primară); conform acestei definiţii 44% din cazuri prezintă leziuni multifocale (37% in situ, 7% invazive); se ştie că multifocalitatea este un element de prognostic nefavorabil; acest risc se extinde şi la sînul opus (6-8%) (carcinomul lobular este mai frecvent bilateral).

Fiabilitatea *examenului extemporaneu* este ridicată în cazul formaţiunilor bine individualizate iar limitele sunt în relaţie cu interpretarea leziunilor frontieră. Examenul extemporaneu poate stabili diagnosticul definitiv în 85-90% din cazuri. Dificultăţile acestui examen includ:

- mărimea neadecvată a materialului excizat;
- leziunile mici sau oculte (detectate mamografic);
- o serie de elemente histologice.

În carcinoamele in situ fiabilitatea se verifică în 30% din cazuri. Aceasta impune amînarea interpretării (examenul la parafină este superior din punct de vedere tehnic). Decalarea intervenţiei nu afectează evoluţia bolii dar are o valoare determinantă în evitarea unui diagnostic eronat de cancer şi a unor intervenţii mutilante inutile.

O serie de leziuni mamare pot pune probleme de interpretare pe secțiunile congelate: adenoza sclerozantă, cicatricile radiare, leziunile papilare, carcinomul infiltrant, necroza grăsoasă, abcesul şi alte forme de inflamații.

Papilomul intracanalicular este dificil de interpretat datorită abundenței celulare şi artefactelor ce sugerează invazia peretelui chistic de papilele orientate, de fapt, intracanalicular. Haagensen consideră că această leziune recidivează şi se malignizează excepțional.

Adenoza sclerozantă crează dificultăți de etichetare pentru că hiperplazia țesutului fibros interstițial determină, prin comprimarea lumenelor, formarea de trabecule asemănătoare celor din carcinom.

Problematică este şi interpretarea leziunilor mici, decelate mamografic. O statistică recentă (1991) privind examenul la gheață în spitalele americane a indicat că aproape 12% din toate discrepanțele acestui tip de diagnostic şi interpretarea secțiunilor permanente se datorează specimenelor excizate prin dirijare mamografică. Din acest motiv şi din altele sunt autori care nu consideră justificată utilizarea curentă a examenului extemporaneu în diagnosticul şi tratamentul carcinomului mamar.

Din diferite rațiuni, chiar dacă formațiunea are caractere clinice de benignitate, biopsia poate fi recomandată: leziunea nu dispare, continuă să crească, extirparea ei ulterioară determinînd deformări cosmetice; pacienta este marcată psihologic de prezența tumorii. În cazurile cu vîrste de 30 de ani şi mai puțin posibilitatea malignității formațiunilor mamare este foarte redusă. Se recomandă CAAF pentru a exclude prezența leziunii chistice. Dacă formarțiunea persistă se pune problema biopsiei excizionale.

Alte indicații ale biopsiei le constituie leziunile ce nu sunt caracterizate concordant prin tripla metodă de diagnostic (examen clinic, mamografie, CAAF) şi anomaliile mamelonare (cruste, ulcerații, retracții).

Leziunile „oculte" se descoperă în screening-ul mamografie şi se traduc prin densități asimetrice şi/sau microcalcificări grupate. Caracterul benign al acestor leziuni este precizat în cca 80% din cazuri.

Biopsia ghidată mamografie sau ecografic executată, deci, pentru leziunile infraclinice implică trei faze distincte:

- plasarea reperului;
- excizia țesutului (urmată de radiografia piesei);
- examenul histopatologic.

Localizarea proceselor descoperite mamografie întîmpină cel puţin trei categorii de dificultăţi:

- radiologul nu poate defini leziunea;
- chirurgul nu are posibilitatea realizării exciziei;
- leziunea este excizată neadecvat.

Prima dificultate poate fi explicată de echipamente neperformante şi/sau radiolog neantrenat. Cea mai serioasă problemă rămîne, în final, imposibilitatea realizării unei excizii corecte şi ratarea diagnosticului unei leziuni maligne. Colaborarea ractiolog-chirurg este esenţială.

Localizarea leziunii se poate obţine cu ace speciale (cu croşet) sau prin alte metode, important fiind ca ele sa fie simple şi să confere chirurgului posibilitatea exciziei complete fără a sacrifica prea mari cantităţi de ţesut normal. Aceste deziderate întîmpină dificultăţi pentru că nu este totdeauna posibilă asigurarea celui mai scurt traseu chirurgical spre leziune. Recent, au fost propuse noi tehnici pentru inserţia unui al doilea ac facilitînd ghidarea traiectului disecţiei (tehnici sonografice, fluoroscopice).

Localizările mamografice reprezintă un progres în detectarea precoce a cancerului, în diferite observaţii, procentajele acestei detectări variază între 10 şi 35%. Dificultăţile în acest domeniu se amplifică în situaţiile în care mamografiile ulterioare descoperă microcalcificări adiţionale care sugerează multifocalitatea leziunii.

Formaţiunile descoperite în timpul *sarcinii* trebuie abordate în acelaşi mod, biopsia fiind precedată de CAAF. Chiar dacă incizia este circumamelonară alăptarea nu trebuie să fie afectată. Dacă procesul este evidenţiat în primul trimestru decizia poate fi amînată pînă în trimestrul II. Leziunile descoperite spre sfîrşitul trimestrului III pot fi abordate după naştere. Orice întîrziere a diagnosticului poate influenţa negativ prognosticul.

În timpul *lactaţiei* formaţiunea poate fi un galactocel, un chist care conţine lapte, ecografia si puncţia avînd posibilitatea excluderii gestului chirurgical.

Hemostaza este mai importantă decît în *afara* lactaţiei pentru că se pune problema continuării alăptării. Daca se decelează o leziune maligna alăptarea este întreruptă şi se instituie terapia specifică.

2.3. Metode de tratament

Sunt cunoscute multe metode de tratament a mastopatiilor difuze cu administrarea diferitor medicamente, aplicații transentane, cu factori fizici, donatori de energie etc. Cunoscute sunt şi o multitudine de fitopreparate – mostodinon, Brest-CARE, mastoprofen, progestogel ş.a. În tratamentul complex sunt introduse şi vitamine, metabolizi şi alte preparate. În ultimul timp sunt cunoscute şi metodele de administrare a antiestrogenilor şi inhibitorilor aromatozei.

Noi, autorii, considerăm că pentru efectuarea tratamentului mastopatiilor e necesar de evidențiat veriga principală a etiopatogenezei şi ulterior de indicat tratamentul complex etiopatogenetic.

Caracteristica metodelor de investigații folosite în cercetare

- Examenul clinic (oncolog, ginecolog)
- Termografie
- Ultrasonografia glandei tiroide, sînilor, organelor genitale
- Mamografia
- Puncția citologică (prin amprentă, în cazul glandei secretînde)

Este bine cunoscută puncția aspirativă cu ac fin, selectivă şi ghidată ecografic. Pentru puncție se folosesc seringi getabile de 5, 10, 20 ml. Frecvent apar inconveniente tehnice în aspirația cu aceste seringi. Datele noastre atestă că în 25 procente cazuri nu dobîndim celule epiteliale dar numai lipid. Din aceste considerente, pentru a mări posibilitatea dobîndirii celulelor epiteliale propunem de a folosi metodologia de vacuum aspirație. După efectuarea puncției ghidate de examenul ecografic la acul respectiv se uneşte o instalație cu vacuum aspirație. În aceste cazuri celulele se dobîndesc 95-96% cazuri. Metoda nu este sofisticată şi poate fi utilizată uzual în orice caz de puncție citologie cu condiția existentei vacumului.

Metodă de clasificare etiopatogenetică a mastopatiilor difuze

Metode de tratament elaborate de prof. univ. Ion Mereuță şi coautorii.

Mastopatiile difuze, caracteristice pentru femelele tinere pîna la 35-39 ani se întîlnesc frecvent practic la fiecare a 2 femeie. Sunt diferite metode de determinare a mastopatiilor. Cunoscute sunt formele difuze, formele fibrochistice, formele nodulare. Avînd în vedere că aceste clasificări nu au la bază veriga principală a etiopatogenezei, noi propunem următoarele forme etiopatogenetice a mastopatiilor difuze:

1. Forma hormonal indusă (estogen dependent)
2. Forma neurogenă (Hipofizară, diencefalică, neuropatică)
3. Forma tirioidă (hipo tirioidă, eu tirioidă, hiper teriodă)
4. Forma ovariană (adnexite, polichistoza ovariană, tumori acive ale ovarelor)
5. Forma suprarenală (tumori hormonale active, hiperpreducerea hormonală)
6. Forma hepatică (hepatite cronice persistente, insuficientă hepatică, etc.)
7. Forma metabolică (diabetică, fermentopatii, dereglări de aromatizare)
8. Forma idiopatică.

Metodă de remediu de tratament a telarhei la fetiţe

Telarha care se începe la fetiţe după 3 ani putem sa o tratăm cu următoarea metodă şi remediu – vitaminoterapia E şi B în doze de vîrstă 3-4 luni, mastodinon 30 picături de 2 ori în zi 3 luni (cura se poate repeta de 3-4 ori), veroşpiron 25ml de 3 ori zi, 2-3 luni. Putem folosi şi tinctură de mălină (6,0/200,0) cîte 1/4 pahar, 2-4 ori zi, 3-6 luni. Eficacitatea tratamentului analizat pe un eşantion de 23 fetiţe, vîrstă 4 + 2 ani a fost cu eficacitate 95%. Metoda poate fi indicată fetiţelor după consultaţia pediatrului, chirurgului şi evident oncopediatrului. Supraveghere în dinamică pe tot parcursul tratamentului şi fiecare 3 luni.

Metoda complexa de tratament a mastopatuîor difuze cu administrarea antiestrogenilor

Administrarea antiestrogenilor în tratamentul complex al mastopatiilor difuze a fost posibil hotarîrii Comisiei Naţionale pentru Etica în domeniul cercetării clinice a preparatelor farmaceutice din 14.10.2002, sem. prof. V. Ghicavîi. Metoda propusă include tratamentul complex a mastopatiilor difuze cu administrarea (magnitoterapie, laseroterapie, flux de aeroioni încărcaţi negativ asupra sînilor plus administrarea în curs de un ciclu menstrual a mini dozei de Fariston (torimifen). Cura de tratament se poate repeta de 3-4 ori pe an.

Rezultatele au arătat: eficacitate în grupa tratamentului complex cu Fariston de 90%. Metoda argumentează 2 mecanisme etopatogenetice - metabolica şi blocarea receptorilor de estrogeni în ţesutul glandular al glandelor mamare.

Metoda de tratament a mastopatiilor difuze ale glandelor mamare secretînde

Glanda mamară secretîndă reprezintă un complex clinic evidenţiat prin dishormonoza ce provoacă mastopatia şi eliminări patologice din mamelon. Eliminări pot fi seroase, purulente şi sangvinolente. Metoda de faţă se referă la glandele mamare secretînde cu secret seros. De obicei eliminările seroase sunt din ambele mameloane. După excluderea şi infirmarea clinică, instrumentală şi citologică (3 ori) a cancerului mamar vom purcede la tratamentul etiopatogenetic a mastopatiei glandelor secretînde. Vom administra şi vom acţiona la toate componentele verigilor etiopatogenetice dar preponderent la 2 – (1) asupra celulelor hipofizei ce induc producerea prolactinei cu preparate medicamentoase parlodel sau bromcreptin în doze crescînde, terapeutice şi descrescînde în timp de un ciclu menstrual şi (2) asupra componentului metabolic şi anume amioxidanti. Este important efectuarea renghenografiei Renghinografia Sela Turtica, Tomografia coputerizată şi analiza prolactinei hipofizare. Eficacitatea metodei propuse este de 75%. Metoda poate fi utilizata pe larg.

Metoda de tratament a mastopatiilor diabetice şi metabolice

La bolnavele cu diabet saharat de tip I si II se dezvoltă procese specifice în orgnismul uman inclusiv şi în glanda mamară. Metoda propusă de noi se referă la mecanismele etiopatogenetice – micşorarea glucozei cu A fa Herb – 1 capsula de 3, 4 ori pe zi cu 30 minute pînă la masă, cura de tratament 4 săptămîni. Se poate repeta de 3, 4 ori pe an. Detoxicarea organismului cu Glutathione Complex – 1 capsulă de 3 ori pe zi înainte de masă, cura de tratament 2 saptămîni, repetată de 2, 3 ori pe an, normalizarea sintezei insulinei la bolnavele cu diabet saharat tip 1 – zinc 1 pastilă 1 dată în zi cu 30 minute înainte de masă, cura 3 saptămîni, repetată de 3 ori pe an, iar la bolnavele cu diabet zaharat tip II antioxidant şi metabolizi pentru îmbunătăţirea pătrunderii insulinei prin membrana celulei în celulă. Super C 2, 4 pastile 1 dată în zi cu 15 minute pînă la masă 4 săptămîni, cura repetată de 3, 4 ori pe an. Această metodă de tratament ne-a permis să tratăm mastopatiile diabetice în 75% cazuri. Rezultatele au fost confirmate clinic, termografic, ecografic, tomografie computerizată, rezonanţă magnetică nucleară şi investigaţii de laborator (clinice, biochimice, imunologice).

Metoda de tratament a mastopatiilor difuze cu administrarea factorilor fizici (laser, magnet, flux de aeroioni încărcaţi negativ) în combinaţie cu mini doze de Tomirofen (Fariston).

Capitolul 3.
Tratamentul mastopatiilor şi rezultatele proprii

Este semnificativ faptul, că din punct de vedere a topografiei mastopatiei difuze cu tendinţa sau localizarea în 77,6% cazuri a fost afectat cadranul superior-lateral (tab. 1).

Examenul ecografica determinat mastopatiile în 68% cazuri, evidenţiind doar în 11,5% cazuri procese de localizare în cadranul superior lateral.

Concluziile termografice au determinat mastopatiile preponderent la femeile de vîrsta 40-49 ani (79%), iar tendinţa spre localizare la 25 bolnave.

Mamografia a fost efectuată numai la 44 bolnave, evidenţiind mastopatii nodulare în 27,3%.

Pentru confirmarea diagnosticului s-au efectuat puncţii cu ac fin şi examene citologice la 66 bolnave, preponderent la bolnavele de vîrsta 40-49 ani. Rezultatele citologice au demonstrat în 27,3% fibroadenomatoză lobulară, iar în 31,8% forma chistică.

Analiza ştiinţifică a metodelor de investigaţie au demonstrat că informativitatea examenului clinic în diagnosticarea mastopatiilor difuze a fost de 82,8%, a termografiei în 100%, ultrasonografiei 100%, a mamografiei în cazul mastopatiilor difuze – 15,9%, şi a maladiei fibrochistice în 31,8% cazuri.

Cercetarea subiectivă a efectului clinic la pacientele cu mastopatii tratate în diferite metode au evidenţiat că efect a fost de la 3,3-16,6% cazuri, diminuarea parţială a sindromului algic a fost diferit de la 6,7%

pînă la 23%, regresie totală – 47% - 86,7% şi discomfortul 3,3% - 13%. Aceste date sunt confirmate şi de alţi cercetători – Tarutinov V. (2001), Semiglazov I. (2004), Piterschii I. (2002), Pihut P. (1998) ş.a.

În studiu au fost incluse 122 femei cu mastopatii difuze, inclusiv 10 fetiţe vîrsta cărora varia de la 9 la 12 ani, 20 tinere pînă la 19 ani, de la 20 pînă la 49 ani – 92 femei (Tab. 1). Cu scopul procesării statistice a materialului au fost elaborate anchete pentru studierea factorilor de risc, iar ulterior pentru studii selective.

Tabelul 1.

Raportarea bolnavilor grupei de cercetare după vîrstă

Vîrsta	Abs.	%
Fetiţe 9-12 ani	10	8,2
Pînă la 19 ani	20	16,4
20-29 ani	80	65,6
30-39 ani	2	1,6
40-49 ani	10	8,2
Total	122	100

În studiul efectuat am obţinut date referitor la 122 paciente. Cel mai frecvent mastopatiile difuze au fost depistate la vîrsta de 20-29 ani, ce prezintă 65,7%, mai rar se întîlneşte la vîrsta de 30-39 de ani, ce constituie 1,6%.

Tabelul 2.

Raportarea bolnavelor în dependenţă de afectarea sînului

Topografia	Număr absolut	%
Mastopatie difuză mastalgie	87	77,6
Cadranul superior-lateral	12	10,7
Cadranul superior-medial	3	2,7
Cadranul inferior-lateral	2	1,8
Cadranul inferior-medial	2	1,8
Cadranul central	6	5,4
Total	112	100

Este semnificativ faptul, că din punct de vedere al topografiei mastopatiei difuze în 77,6% cazuri mai frecvent a fost afectat cadranul superior-lateral 10,7%.

Tabelul 3.

Variantele concluziei ecografice la bolnavele cu mastopatii difuze

Concluzie ecografică	Vîrsta										Total	
	9-12		< 19		20-29		30-39		40-49		Nr.	%
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%		
Mastopatii difuze	9	7,4	18	14,8	26	21,3	32	26,2	11	9,0	83	68
Mastopatii fibro-chistice			2								2	1,7
Telarha	10										10	8,2
Mastopatie nodulară												
-cadranul sup/lat							3		11		14	11,5
-cadranul sup/med							1		2		3	2,4
-cadranul inf/lat									2		2	1,7
-cadranul inf/med							1		1		2	1,7
-cadranul central							3		3		6	4,8
Total investigații	10	8,2	20	15,4	26	20,3	40	32,8	29	23,6	122	100

Examenul ecografic a determinat mastopatiile în 68% cazuri, evidențiind doar în 11,5% cazuri dde procese de localizare în cadranul superior lateral.

Tabelul 4.

Variantele concluziei termografice la bolnavele cu mastopatii difuze

Concluzie termografică	Vîrsta										Total	
	9-12		< 19		20-29		30-39		40-49		Nr.	%
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%		
Mastopatii difuze	10	10							87	90	97	100
Mastopatii cu tendinţe de localizare în cadranele:			2		6		8		9		25	
cadranul sup/lat			2		4		3		3		12	
cadranul sup/med					1		1		1		3	
cadranul inf/lat							1		1		2	
cadranul inf/med					1		1		1		2	
cadranul central							2		3		6	
Total investigaţii	10	9,1	2	1,2	6	3,6	8	7,1	96	79	122	100

Concluziile termografice au determinat mastopatiile preponderent la femeile de vîrsta 40-49 ani (79%), iar tendinţa spre localizare la 25 bolnave ce constituie 21%.

Tabelul 5.

Variantele concluziei mamografice la bolnavele cu mastopatii

Concluzie mamografică	Vîrsta						Total	
	20-29		30-39		40-49		Nr.	%
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%		
Mastopatie difuză	1	2,3	2	4,5	4	9,1	7	15,9
Mastopatie fibroasă	1	2,3	1	2,3	2	4,5	4	9,1
Mastopatie fibrochistică	2	4,5	2	4,5	5	11,4	9	20,5
a. chist solitar	1	2,3	1	2,3	1	2,3	3	4,5
b. chisturi multiple	1	2,3	2	4,5	6	13,6	9	20,5
Mastopatii nodulare	1	2,3	3	6,8	8	18,2	12	27,3
Total investigaţii	7	15,9	11	25	26	59,1	44	100

Mamografia a fost efectuată numai la 44 bolnave, evidențiind mastopatii difuze în 15,9% cazuri, dar mastopatii nodulare mai frecvente în 27,3% cazuri.

Tabelul 6.

Variantele concluziei citologice la bolnavele cu mastopatii

Concluzie mamografică	Vîrsta						Total	
	20-29		30-39		40-49		Nr.	%
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%		
1. Fibroadenomatoză neproliferativă	3	4,5	6	9,1	9	13,6	18	27,3
a) lobulară	1	1,5	2	3,0	4	6,1	7	10,6
b) ductală	1	4,5	2	3,0	6	9,1	9	13,6
c) fibroasă	3	4,5	6	9,1	12	18,2	21	31,8
d) chistică								
2. Fibroadenomatoză proliferativă								
a) proliferativă	1	4,5	2	3,0	3	4,5	6	9,1
b) epitelială	1	4,5	1	4,5	2	3,0	4	6,1
c) chistadenopapilem	1	4,5	1	4,5	-	-	2	3,0
d) adenoză	-	-	1	4,5	2	3,0	3	4,5
Total investigații	11		21		28		66	100

Pentru confirmarea diagnosticului s-au efectuat puncții cu ac fin și examene citologice la 66 bolnave, preponderent la bolnavele de vîrsta 40-49 ani. Rezultatele citologice au demonstrat în 27,3% cazuri fibroadenomatoză lobulară, iar în 31,8% – forma chistică.

Tabelul 7.

Informativitatea metodelor de investigație în mastopatiile difuze

Concluzia	Metoda							
	Ex. clinic		Termografia		Ultrasonografia		Mamografia	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
Mastopatie difuză	101	82,8	122	100	122	100	7	15,9
Mastopatie fibrochistică	21	17,2					14	31,8
Mastopatie cu localizare în:								
- cadranul sup/lat	12	9,8	14	11,5	10	8,2	12	27,3
- cadranul sup/med	3	2,5	4	3,3	3	2,5	3	6,8
- cadranul inf/lat	2	1,6	3	2,5	1	0,8	2	4,5
- cadranul inf/med	2	1,6	3	2,5	1	0,8	2	4,5
- cadranul central	6	4,9	8	6,6	3	2,5	4	9,1
Total investigații	122	100	122	100	122	100	44	100

Analiza științifică a metodelor de investigație au demonstrat că informativitatea examenului clinic în diagnosticarea mastopatiilor difuze a fost de 82,8%, a termografiei în 100%, ultrasonografiei – 100%, a mamografiei în cazul mastopatiilor difuze –15,9% şi a maladiei fibrochistice în 31,8% cazuri.

Tabelul 8.

Aprecierea subiectivă a efectului clinic la pacientele cu mastopatii tratate cu diferite metode

Semne clinice	Metoda nr.1 (N=30)		Metoda nr.2 (N=30)		Metoda nr.3 (N=32)		Administrarea mastodinomului (N=30)	
	c/a	%	c/a	%	c/a	%	c/a	%
Fără efect	1	3,3	3	10	4	12,5	5	16,6
Diminuarea parţială a simptomului algic	2	6,7	4	13,3	3	9,37	7	23,0
Regresia totală	26	86,7	19	63,4	22	68,76	14	47
Discomfort	1	3,3	4	13,3	3	9,37	4	13
Total	30	100	30	100	32	100	30	100

Cercetarea subiectivă a efectului clinic la pacientele cu mastopatii tratate în diferite metode au evidenţiat că efect a fost de la 3,3 – 16,6% cazuri, diminuarea parţială a sindromului algic a fost diferit de la 6,7% pînă la 23%, regresie totală – 47% – 86,7% şi discomfortul 3,3% – 13%.

Bibliografie

1. Anyikam A, Nzegwu MA, Ozumba BC, Okoye I, Olusina DB. Benign breast lesions in Eastern Nigeria. Saudi Med J. 2008 Feb;29(2):241-4.

2. Baudet J.: Chirurgie plastique et dysmorphoses mammaires, Gynecologie, 38, 2, 150-151, 1987.

3. Beller F.K.: The Female Breast în Goldzieher J.W.: Pharmacology of the Contraceptive Steroids, Raven Press, 1994.

4. Bodian C.A., Perzin K.H., Lattes R., et al. Prognostic significance of benign proliferative breast disease. Cancer 1993;71:3896.

5. Bouissou H., Lokolo J., Thibaut L: Â propos des hypertrophies mammaires bilateralei, Gynecologie, 40, 6, 455-457, 1988.

6. Chang C.H.J., Fritz S.L., Dwyer S.J.: Computed Tomographic Evaluation in Lewison E.F., Montague A.C.W.: Diagnosis and Treatment of Breast Cancer, Williams & Wilkins, 1980.

7. Chen JH, Nalcioglu O, Su MY. Fibrocystic change of the breast presenting as a focal lesion mimicking breast cancer in MR imaging. J Magn Reson Imaging. 2008 Dec;28(6):1499-505.

8. Connoly J.L., Schnitt S.J., London S., et al. Both atypical lobular hyperplasia and atypical ductal hyperplasia predict for bilateral breast cancer risk. Lab Invest 1992;66:13.

9. Contesso G.: Anatomie pathologique du sein, Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Gyne-cologie, 810 B^{10}, 1990.

10. Costa M.J., Tadros T., Hilton G.: Breast Fine Needle Aspiration Cytology. Utility as a Screening Tool for Clinically Palpable Lesions, Acta Cytologica 37: 461-471, 1993.

11. David E., Simu G.: Valoarea biopsiei extemporanee în diagnosticul cancerului mamar în: Cancerul sânului. Documentare, îndrumare. Metodologie, Cluj-Napoca, 1977.
12. Dixon J.M.: Cystic disease of the breast, în Smallwood J.A., Taylor I, (edit.): Benign breast disease, Edward Arnold, 1990.
13. Dudkiewicz-Sibony C.: Le sein voir, le sein boir, quel-sein se vouer?, Contracept. Fertil. Sex., 17, 375-380, 1989.
14. Dupont W.D., Page D.L.: Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease, N. Engl. J. Med., 312: 146-151, 1985.
15. El Aouni N, Balleyguier C, Mansouri D, Mathieu MC, Suciu V, Delaloge S, Vielh P. Adenosis tumor of the breast: cytological and radiological features of a case confirmed by histology. Diagn Cytopathol. 2008 Jul;36(7):496-8.
16. Göblyös P, Nemeskéri C, Lellei I, Szabó E. [About mastopathy]. Orv Hetil. 2007 Nov 25;148(47):2211-8.
17. Gorins A., Perret F., Tournant B.: Modulation des tratitements hormonaux chez Ies femmes mhaut risque de cancer du sein, Contracept. Fertil. Sex., 17, 561-567, 1989.
18. Gros D.: Le sein devoile, Ed. Stock/Laurence Pernaud, Paris, 1987.
19. Grumbach Y.: Pieges et artefacts en mammagraphie in Le Treut A. (direction): Diagnostic et depistage des petits cancers du sein, Editions-Arnette, 1991.
20. Guyper P.B.: Imaging in benign breast disease în Smallwood J. A., Taylor I. (edit): Benign Breast Disease, Edward Arnold, 1990.
21. Hali J. A., Hali B.R., Murphy D.C.: Surgical managment of breast disease in an obstetrici and gynecology group, Am. J. ObsteL Gynecol. 162: 1526-1534, 1990.
22. Hameed M., Erlandson R., Rosen P. Capsular synovial hyperplasia around mammary implants similar to detritic synovitis: a morphologic and immunohistochemical study of 15 cases. Am. J. Surg. Pathol. 1995;19:433.
23. Ho Yuen B.: Prolactin in human milk: The influence ofnursing and the duration ofpostpartum lactation, Am. J. Obstet. Gynecol., 158: 583-586, 1988.

24. Honda M, Mori Y, Nishi T, Mizuguchi K, Ishibashi M. Diabetic mastopathy of bilateral breasts in an elderly Japanese woman with type 2 diabetes: a case report and a review of the literature in Japan. Intern Med. 2007;46(18):1573-6.

25. Houdebine L.M.: La physiologie de la lactation humaine, Rev. Prat. (Paris), 36, 27, 1495-1507, 1986.

26. Isaacs J.H.: Diagnosis and Treatment of Benign Lesions of the Breast in Hihdle W.H.: Breast Disease for Gynecologists, Appleton & Lange, 1990.

27. Kast RE. Some fibrocystic breast change may be caused by sexually transmitted H. pylori during oral nipple contact: supporting literature and case report of resolution after gut H. pylori eradication treatment. Med Hypotheses. 2007;68(5):1041-6. Epub 2006 Nov 17.

28. Khalifeh IM, Albarracin C, Diaz LK, Symmans FW, Edgerton ME, Hwang RF, Sneige N. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. Am J Surg Pathol. 2008 Apr;32(4):544-52.

29. Kingsley D.M.: The TGF-beta superfamify: new members, new receptori and new genetic tests offunction in different organisms, Genes & Dev. 8: 133-146, 1994.

30. KottlerM-L., Gorins A.: Incidents et accidents de la lactation, Rev. Prat. 36, 27, 1538-1545, 1986.

31. Lavieille F.: La mammographie vue par le gynecologue, Bordeaux Medical, 17: 789-792, 1984.

32. Lefranc J.P., Rolet F., Blondon J.: Examen clinique des seins. Methodes et resultats, Encycl. Med. Chir. (Paris, France), Gynecologie, 810 E10, 12-1986.

33. Lethbridge D.J.: The Use of Breastfeeding as a Contraceptive, J. Obstet. Gynec. Neonat. Nurs.: 31-36, 1989.

34. Mant D: Should all women be advised to practice regular breast self-examination? The Breast, l, 108, 1992.

35. Marree D.: La mammographie vue par le chirurgien, Bordeaux Medical, 17: 793-794, 1984.

36. Michaud Ph., Chave B., Lemaire B.: Les tumeurs phyllodes du sein, Rev. fr. Gynecol. Obstet. 84, 12, 944-949, 1989.

37. Miller W.R., Mullen P.: Factors influencing aromatase activity in the breast, J. Steroid. Biochem. Molec. biol. 44, 597-604, 1993.

38. Mittra L: Breast screening: the case for physical examination without mammography, Lancet, 343:342-344, 1994.

39. Monticelli J., Machiavelic J.C., Char G.: Le_ lesions impalpables des seins, Gynecologie, 40, 2, 97-100, 1989.

40. Oka T., Yoshimura M.'f'Paracrine Regulation of Mammary Gland Growth în Franchimont . P.: Paracrine Control, Clin. Endocrinei. Metab., 15: 79-97, 1986.

41. Page D.L.: Benign neoplastic disease-pathological considerations for high risk, în Small-wood J.A. Taylor I. (edit.): Benign Breast Disease, Edward Arnold, 1990.

42. Palli D., Del Turco M.R., Simoncini R., et al. Bening breast disease and breast cancer: a case-control study in a cohort in Italy. Int. J. Cancer 1991;47:703.

43. Palmer M.L., Tsangaris T.N.: Breast Biopsy in Women 30 years Old or Less, Am.J.Surg. 165: 708-712, 1993.

44. Perret F., Nowak H., Gorins A.: Devant une mastodynie, Contraception, Fertilite, Sexualite, 18, 4, 297-298, 1990.

45. Porter-Jordan K., Lippman M.E.: Overviewofthe biologic markers of breast cancer, Hematol./ Oncol. Clin. North Am., 8, 1; 73-100, 1994.

46. Preece P.E.: Mastalgia, în Smallwood J.A. Taylor I. (edit.): Benign Breast Disease, Edward Arnold, 1990.

47. Risc M.: Autoexaminarea în cancerul mamar în: Cancerul sânului. Documentare, îndru-mare. Metodologie., Cluj-Napoca, 1978.

48. Sartorius O.W.: Contrast Ductography and Duet Fluid Cytology în Porrath S.: A multi-modality Appoach to Breast Imaging, Aspen Publishers Inc. 1986.

49. Sartorius O.W.: Physical Examination în Porrath S.: A Multimodality Appoach to Breast Imaging, Aspen Publishers Inc. 1986.

50. Scalli P., Contesso G.: Le_ lesions hyperplastiques du sein a haut risque. Definitions, problemes diagnostiques et therapeutiques, J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. 21, 155-162, 1992.

51. Schaaps J-P.: Echotomographie mammaire în: Echographie en gynecologie et obstetrique, Edition Communication 95, 7* edition, 1987.

52. Schwartz G.F., Goldberg B.B., Rifkin M.D.: Ultrasonographic localization of non-palpable breast masses, Ultrasound in Med. & Biol., 14, Sup.I, 23-25, 1988.
53. Seidman J.D., Schnapper L.A., Phillips L.E. Mastopathy in insulinreqoiring diabetes mellitus. Hum. Pathol. 1994;25:819.
54. Surguci M. Rolul patologiei genitale şi extragenitale în riscul apariţiei hiperplaziilor dishormonale ale glandelor mamare. Autoreferat, 2006.
55. Smith B.L.: Duct ectasia, periductal mastitis and breast infections în: Harris J.R., Hellmann S., Henderson I.C., Kinne D.W.: Breast Diseases, J.B. Lippincott Company, 1991.
56. Smith B.L.: Fibroadenomas în Harris J.R., Hellmann S., Henderson I.C., Kinne D.W.: Breast Diseases, J.B. Lippincott Company, 1991.
57. Soares M.J., Faria T.N., Roby K.F.: Pregnancy and the Prolactin Family of Hormones: Coordination of Anterior Pituitary, Uterine and Placental Expression, Endocrine Reviews, 12:402-Y23, 1991.
58. Stoica T: Pubertatea normal ci patologic, Ed. Meridiane, Buc., 1992.
59. Tavassoli F.A., Bratthauer G.L. Immunohistochemical profile and differential diagnosis of microglandular adenosis. Mod. Pathol. 1993;6:318.
60. Teo CH, Chuah KL, Yap WM. Test and teach. An uncommon but distinctive breast lesion. Diagnosis: Cystic hypersecretory lesion associated with pregnancy-like hyperplasia. Pathology. 2008 Apr;40(3):299-302.
61. Thijssen J.H.H., Daroszewski J., Milewicz A.: Local aromatase activity in human breast tissues, J. Steroid. Biochem. Molec. Biol., 44, 577-582, 1993.
62. Thorncroft K, Forsyth L, Desmond S, Audisio RA. The diagnosis and management of diabetic mastopathy. Breast J. 2007 Nov-Dec;13(6):607-13.
63. Voiculescu C., Traila C., Bdulescu F.: Imunologia sarcinii normale şi patologice, Ed. Acad. Române, Buc., 1993.
64. Wakefield L.M., Coletta A.A., McCune B.K.: Rolesfor transforming growth factors-beta in the genesis. prevention and treatment

of breast cancer, în Dickson R.B., Lippman M.E. (eds), Genes, Oncogenes and Hormones: advances in Cellular and Molecular Biology of Breast Cancer, Kluwer Academic Publisfers, 97-136, 1991.

65. Whitworth N.S.: Lactation in humans, Psychoneuroendocrinology, 13, 171-188, 1988.

66. Абу Салех Самир, Прогнозирование и профилактика доброкачественных дисплазий молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Код спец. 14.00.01 – 2004.

67. Адамян Л.В., ОразвалиеваД.Р., БурдинаЛ.М., Озерова Е.О. Состояние молочных желез и эндометрия у больных с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников//Акушерство и гинекология. -1989. - № 4. - С.21-24.

68. Апанасевич В. И. Оптимизация диагностики заболеваний молочной железы. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. Код спец. 14.00.14 2001.

69. Апанасевич В. И. Оптимизация диагностики заболеваний молочной железы. дис. на соиск. учен. степ. д-ра мед. наук. Код спец. 14.00.14 - 2001.

70. Бахлаев И. Е. Мастопатия и рак молочной железы. учебное пособие для студентов медицинского факультета, врачей-интернов и врачей различных специальностей, 2007.

71. Бурдина Л.М. Особенности состояния молочных желез и гормонального статуса у больных с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями внутренних половых органов/ Маммология. -1993. -№1. -С.4-11.

72. Василевский А.В., Путырский Л.А., Семичковский Л.А. Возможные патогенные эффекты.

73. Волков Н. А. Мастопатия, состояние проблемы и подход к ней акушера-гинеколога – 1992. Красноярский мед. ин-т Вестник акушерства и гинекологии Красноярского медицинского института. 1992 С. 145-171.

74. Волков Н. А. Патология лактации и мастопатия - 1996.

75. Двойрин В. В., Медведев А. Б. Эпидемиология рака и предопухолевых заболеваний молочной железы в Кабардино-

Балкарской АССР (сравнительные материалы). - Нальчик: "Эльбрус", 1977.-152с.

76. Закиров Р. Ф., Диагностика и комплексное лечение больных с доброкачественными внутрипротоковыми заболеваниями молочных желез. Автореф. дис. на соиск. учен. степ. канд. мед. наук. Код спец. 14.00.27 – 2003.

77. Зеленюк И. И. Доброкачественные заболевания и рак молочной железы – 2000. Высокие технологии в онкологии. 2000, Т. 3. С. 80.

78. Зондерланд Г.М. Ультразвуковое исследование молочной железы//Маммолбгия. -1995. - № 1. -С. 12-21.

79. Зубцовский В.Н., Соловьев В.А., Пуглеева и др. Результаты профилактического обследования женщин на выявление заболеваний молочных желез//Вести, хирургии. - 1977. - № 1. - С.53-56.

80. Ильин А. Б. Дисгормональные гиперплазии молочных желез у больных миомой матки : Автореф. дис.... канд. мед. наук. - М., 1998.-20с.

81. Ли Л. А., Диффузный фиброаденоматоз и профилактика рака молочных желез - 1999. Рос. семейный врач. 1999 №1. С. 36-39.

82. Путырская Н.П., Путырский Л.А. Лечение воспалительных заболеваний женских половых органов у женщин с фиброзно-кистозными мастопатиями с помощью антигомотоксических препаратов.// Сборник научных работ. - Минск, 2001, стр. 353-357.

83. Путырский Л.А. Дефицит B_{12}: новый фактор риска РМЖ./ Акт. проблемы онкологии и медрадиологии. Сборник научных работ. -Минск, 2001, стр. 43 - 52.

84. Путырский Л.А., Путырская Н.П. Лечение предопухолевых заболеваний молочной железы с помощью гомеопатических средств.// Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Тез. докл., Москва, 1998, стр. 398.

85. Путырский Л.А., Семичковский Л.А. Диагностика и лечение дисгормональных гиперплазии и доброкачественных заболеваний молочных желез. Мет. рекомендации. Минск, 1999, стр. 20.

86. Путырский Л.А., Семичковский Л.А., Козловская Н.А., Путырский Ю.Л. Этиология, клиника мастопатий и роль витаминов в их профилактике и лечении.// Акт. проблемы онкологии и медрадиологии. Сборник научных работ. - Минск, 1999, стр. 128-140.

87. Путырский Л.А., Семичковский Л.А., Путырский Ю.Л. Этиология, клиника мастопатий и роль витаминов в ее профилактике и лечении.// «Первичная профилактика нарушений репродуктивного здоровья женщин». Материалы научно-практического семинара. Минск, 1999, стр. 10-18.

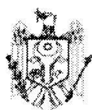
88. Савинов А. Ю. Клиническое значение определения рецепторов стероидных гормонов, гормонального и иммунологического статуса у больных различными формами мастопатий. дис. канд. мед. наук :14.00.14 – 1987.

89. Семичковский Л.А., Путырский Л.А. Первый опыт использования антиоксидантного комплекса витаминов С, Е, А в комплексном лечении больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез//Акт. проблемы онкологии и медрадиологии. Сборник научных работ.- Минск: НИИ ОМР, 1996, стр. 111-117.

90. Семичковский Л.А., Путырский Л.А. Этиологические особенности развития мастопатии.//Акт. проблемы онкологии и медрадиологии. Сборник научных работ - Минск: НИИ ОМР, 1996, стр.79-84.

91. Сидоренко Л. Н. Мастопатия, 2007.

92. Сидоренко Л.Н. Мастопатия. -2-е изд. испр. и доп. - Л. : Медицина.- 1991.-264с.



Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4824

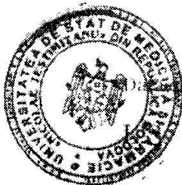
Pentru inovaţia cu titlul

Metoda de tratament a mastopatiilor diabetice şi metabolice

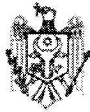
Inovaţia a fost înregistrată pe data de 13.01.2010
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

MEREUŢĂ ION, CAPROŞ HRISTIANA, BEŞLIU ELENA



Data eliberării 24.01.2010



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4825

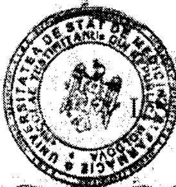
Pentru inovația cu titlul

Puncția citologie cu vacuum aspirație și ghidată ecografic

Inovația a fost înregistrată pe data de 13.01.2010
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

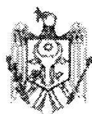
Se recunoaște calitatea de autor(i)

MEREUȚĂ ION, CAPROȘ HRISTIANA, BEȘLIU ELENA



eliberării 24.01.2010

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sanatații

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4820

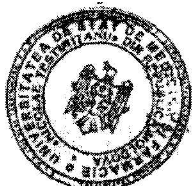
Pentru inovatia cu titlul

Metodă şi tratament a [illegible] la femei

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 12.01.2010
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

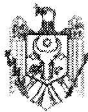
Se recunoaşte calitatea de autor(i)

**MEREUŢĂ ION, CAPROŞ HRISTIANA,
BEŞLIU ELENA**



Data eliberării 24.01.2010

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4821

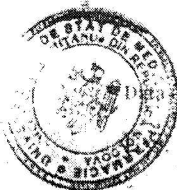
Pentru inovația cu titlul

Metodă de clasificare etiopatogenetică a mastopatiilor difuze

Inovația a fost înregistrată pe data de 12.01.2010
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

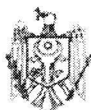
Se recunoaște calitatea de autor(i)

MEREUȚĂ ION, CAPROȘ HRISTIANA, BEȘLIU ELENA



Data eliberării 24.01.2010

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4818

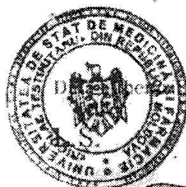
Pentru inovaţia cu titlul

Metoda de tratament a mastopatiilor difuze ale glandelor mamare secretande

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 11.01.2010
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

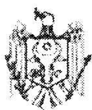
Se recunoaşte calitatea de autori:

MEREUŢA ION, CAPROŞ HRISTIANA, BEŞLIU ELENA



30.01.2010

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 4819

Pentru inovaţia cu titlul

Metodă complexă de tratament a mastopatiilor difuze cu administrarea antiestrogenilor

Inovaţia a fost înregistrată pe data de 11.01.2010
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

MEREUŢĂ ION, CAPROŞ HRISTIANA, BEŞLIU ELENA



Data eliberării 24.01.2010

L.Ş.

(Semnătura autorizată)